

**EINE NEURO-PSYCHOPHARMAKOLOGISCHE
UNTERSUCHUNG
ÜBER DIE WIRKUNG VON PIRACETAM
BEI LEISTUNGSGESTÖRTEN SCHULKINDERN**

Franz Joseph FREISLEDER

1902

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Direktor: Prof. Dr. D. PLOOG

EINE NEURO-PSYCHOPHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG ÜBER

DIE WIRKUNG VON PIRACETAM

BEI LEISTUNGSGESTÖRTEN SCHULKINDERN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

F r a n z J o s e p h F r e i s l e d e r

aus

München

1 9 8 2

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Joest MARTINIUS

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS

Dekan: Professor Dr. med. Wolfgang SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 25.5.1982



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

Herrn Professor Joest MARTINIUS danke ich herzlich für die intensive Betreuung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit und für viele fachliche Anregungen während der letzten Jahre.

Frau Dorothee HOSSEINZADEH bin ich dankbar für die Hilfe bei der Bearbeitung des Datenmaterials und für die Anfertigung der Abbildungen.

Dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie und den Mitarbeitern der Kinderabteilung gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung und Förderung der PIRACETAM-Studie.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINFÜHRUNG	1
TEIL I: <u>GRUNDLAGEN</u>	4
1. LERN- UND LEISTUNGSSTÖRUNGEN	4
1.1. Gesellschaftliche Einflüsse	5
1.2. Psychologische Aspekte	5
1.3. Somatische Faktoren	6
1.3.1. Frühkindlicher Hirnschaden - minimale cerebrale Dysfunktion	7
1.4. Der multifaktorielle Ansatz	8
1.4.1. Das "hyperkinetische Syndrom"	9
2. NEUROPSYCHOLOGISCHE UND NEUROPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE DES GESTÖRTEN LEISTUNGSVERHALTENS	11
2.1. Das Konzept der Aktiviation	12
2.2. Das Elektroencephalogramm als Aktivations- parameter	14
2.3. Neurophysiologische Befunde beim "hyper- kinetischen Syndrom"	16
2.3.1. Gestörte zentralnervöse Aktivierung: die Arousal-Theorie	17
3. NEUROPSYCHOPHARMAKOLOGIE DES GESTÖRTEN LERN- UND LEISTUNGSVERHALTENS	19
3.1. Die Wirkung der Stimulantien auf neurophy- siologische Parameter: theoretische Überle- gungen und Ergebnisse	21
3.2. PIRACETAM als medikamentöses Therapeutikum bei Lern- und Leistungsstörungen	23

	Seite
TEIL II: <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	26
4. AUFGABENSTELLUNG, METHODIK UND TECHNIK	26
5. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESENBUILDUNG	31
6. PATIENTENGUT	33
7. DURCHFÜHRUNG DES TESTS	34
7.1. Testdesign	34
7.2. Registrierung der neurophysiologischen Parameter	36
7.3. Ablauf des Leistungstests	37
7.4. Begründung der Wahl des Testdesigns - Statistische Methoden zur Datenauswertung	38
8. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	39
8.1. Ergebnisse im Leistungstest	39
8.2. Neurophysiologische Resultate	43
8.2.1. EEG-Grundaktivität	43
8.2.2. Visuell evozierte Potentiale	44
8.2.3. Veränderungen der Alpha-Power im zeitlichen Verlauf des Leistungs- tests	44
9. DISKUSSION	47
9.1. Schlußfolgerungen	60
10. ZUSAMMENFASSUNG	62
TEIL III: <u>ANHANG</u>	64
11. TABELLEN	65
12. LITERATURVERZEICHNIS	70
LEBENS LAUF	

EINFÜHRUNG:

Ein Viertel, manchmal sogar die Hälfte, wenigsten aber zehn Prozent aller Kinder im Schulalter gelten in Fachmedien und der Laienpresse - abhängig vom Standpunkt des Berichterstatters - als verhaltensgestört. Hinterfragt man die gängigen Definitionen für den Sammelbegriff "Verhaltensstörung" nach ihrem Inhalt, so handelt es sich dabei in erster Linie um Symptome wie Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten, Kontaktschwäche, motorische Unruhe, Aggressivität bis hin zur Delinquenz. Nicht selten ist aber auch von etwas fragwürdigen Eigenschaften wie Ungehorsam, Verspieltheit oder einfach von unerwünschtem Verhalten die Rede.

Der Psychiatrie ist es zwar während der letzten Jahre gelungen, Unsicherheiten und Fehlerquellen bei der Klassifikation kindlichen Fehlverhaltens abzubauen und klinisch objektivierbare Diagnosekriterien zu entwickeln. Dennoch gibt es gegenwärtig kaum einen anderen Themenkreis der Kinderpsychiatrie, der ähnlich kontrovers diskutiert wird wie Lern- und Leistungsstörungen, ihre vielfältigen und sehr unterschiedlichen Entstehungsbedingungen und, nicht zuletzt, ihre Behandlung mit Psychopharmaka.

In der Tat ist kritische Distanz gegenüber dem Umgang mit psychoaktiven Drogen zur Behandlung von pathologischem Verhalten beim Kind angebracht. Anfang der siebziger Jahre, beispielsweise, sollen in den USA laut Fernseh- und Presseberichten an einigen Schulen zeitweise 25 Prozent der Kinder Stimulantien erhalten haben, ein etwas übertriebener Prozentsatz, wie sich später herausstellte. Immerhin wurde diese Affäre von der Öffentlichkeit aufgegriffen. Bei einem aus diesem Anlaß veranstalteten Hearing vor dem amerikanischen Senat wurde deutlich, daß die Aufmerksamkeit der betroffenen Eltern und Lehrer in einem erschreckend hohen Maß auf die medikamentöse Behandlungsform von schwierigen und unruhigen Kindern gelenkt war (SPRAGUE, 1978).

So birgt die mancherorts verbreitete Pharmaka-Euphorie, erzeugt durch zum Teil etwas zweifelhafte, überinterpretierte Forschungsergebnisse und zweckoptimistische Parolen der verständlicherweise von kommerziellen Interessen gelenkten Herstellerfirmen, die Gefahr in sich, beim breiten Publikum falsche Hoffnungen zu wecken, die bis zu dem Irrglauben führen, Pillen könnten die Intelligenz vermehren.

Vor diesem Hintergrund darf es nicht überraschen, wenn Vertreter eines analytisch-dynamischen Modells dieses Thema zur Ideologie hochstilisieren und behaupten, auffälliges Verhalten sei von Natur aus psycho- und soziogenetisch und müsse folglich ausschließlich mit psychologischen und milieutherapeutischen Mitteln behandelt werden. Funktion der Droge sei es deshalb vor allem, dem Arzt als Alibi für den Verzicht auf erforderliche, aber zeitraubende Psycho- bzw. Soziotherapie zu dienen, das Kind in seiner natürlichen Überschwenglichkeit zu dämpfen und sozial anzupassen (WHITE, 1977; SHAFFER, 1977).

Andererseits haben gut fundierte kinderpsychiatrische Studien in den vergangenen Jahren bewiesen, daß bestimmte Pharmaka bei der Behandlung spezifischer Zielsymptome von ausgewählten Kindern ausschließlich psychotherapeutischen Maßnahmen eindeutig überlegen sind: dann nämlich, wenn sie Fehlfunktionen während entscheidender kindlicher Entwicklungsphasen einschränken und so spätere irreversible Schäden verhüten helfen.

Die Möglichkeit sinnvoller medikamentöser Beeinflussung von Lern- und Leistungsstörungen bei bestimmten Kindern ist mittlerweile unbestritten. Hingegen herrscht weithin noch Unklarheit über die den unterschiedlichen Krankheitsbildern zugrundeliegenden hirnphysiologischen Mechanismen, sowie über die Frage der Medikamentenwirkung auf das pathophysiologische Geschehen.

Begünstigt durch die rasche Entwicklung der Computertechnik, die den Weg zu einer objektiveren Beurteilung und Quantifizierung elektroencephalographischer Befunde freigab, setzten sich neuartige und vielversprechende Untersuchungsmethoden in der Forschung über die zentralwirksamen Pharmaka durch. Konzepte der Neuropsychologie, deren Ziel es ist, kausale Zusammenhänge zwischen Gehirnprozessen und bewußtem Erleben zu erarbeiten, erschienen geeignet, einzelne Variablen kindlicher Verhaltensstörungen wie z.B. "Aufmerksamkeit" eben nicht nur in ihrer Abhängigkeit von äußeren Faktoren, sondern auch von internen, zentralnervösen Vorgängen neu zu definieren.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Anwendung dieser Methodik an einem praktischen Beispiel. Im ersten Teil dieser Arbeit sollen jedoch zunächst verschiedene, vor allem neuropsychologische und neurophysiologische Aspekte von Lern- und Leistungsstörungen dargestellt und die aktuellen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten innerhalb eines therapeutischen Konzeptes im Überblick erläutert werden.

TEIL I: GRUNDLAGEN

1. LERN- UND LEISTUNGSSTÖRUNGEN

Nägelbeißen und Haarausreißen, Stehlen, Stottern und Bett-nässen sind bei einem Fünfjährigen gewiß nicht Kennzeichen einer gesunden Entwicklung. Trotzdem finden sie, falls von der Gesellschaft überhaupt wahrgenommen, zwar möglicherweise Spott, doch im allgemeinen noch Toleranz. Die "Schonzeit" ist aber schlagartig beendet, sobald das Kind in die Schule eintritt, um sich als neues Mitglied der Leistungsgesellschaft im Wettbewerb mit Gleichaltrigen zu behaupten. Bisher unge- wohnte Kriterien werden jetzt zum Prinzip erhoben: Leistung und Erfolg. Sicherlich ein positiver Grundsatz, denn es ist bekannt, daß Leistungsanforderungen - solange sie in einem kindgemäßen Rahmen gestellt werden - die geistige und soziale Reifung fördern.

Der Umfang der kindlichen Leistungsfähigkeit läßt sich jedoch nicht verbindlich festlegen, seine Grenzen sind individuell. Gerade beim vorbelasteten Kind erweist sich die Schulleistung als besonders störanfällig. Erschienen während der Vorschul- zeit Probleme noch relativ harmlos und kompensiert, kommen sie in einer durch Richtlinien und Zwänge strukturierten Situation des Klassenzimmers oft erst deutlich zum Durchbruch. So entwickeln und manifestieren sich unter dem Leitsymptom einer Lernstörung neuropsychiatrische Krankheitsbilder von sehr unterschiedlicher Ätiopathogenese.

HARBAUER (1976) teilt mit, daß nur bei jedem fünften schul- schwierigen Kind ein vermindertes Intelligenzpotential zu registrieren sei. Für die restlichen achtzig Prozent müßten folglich andere Faktoren verantwortlich gemacht werden. Bevor versucht wird, das Ursachenspektrum der Lern- und Leistungs- störungen unter dem medizinisch-psychologischen Aspekt näher darzustellen, erscheint eine grundsätzliche Bemerkung ange- bracht: weder krankhafte somatische Prozesse noch langfri- stige psychosoziale Konflikte sind unabdingbare Voraus-

setzungen für die Entstehung einer Leistungsstörung. Denn selbst ein ursprünglich völlig gesundes und begabtes Kind antwortet, wird es in seinen Fähigkeiten überfordert, mit Versagen und entwickelt dann sekundär neurotische Fehlhaltungen.

1.1. Gesellschaftliche Einflüsse

In der modernen Industriegesellschaft müssen Fortschritte durch Spezialisierung und Professionalisierung erkauft werden. Dieser Umstand führte folgerichtig zu einer Verwissenschaftlichung verschiedenster Lebensbereiche. Nicht zuletzt wurde davon auch das Bildungssystem betroffen: An die Schulkinder werden immer höhere Anforderungen gestellt, von denen die Gesellschaft meint, daß sie für deren späteres Funktionieren unerläßlich seien (F.X.KAUFMANN, 1979). So ist eine bis in die Grundschule hineinreichende Intellektualisierung der Lehrpläne Teil einer tendenziellen Überforderung der Kinder. Ebenso spielen aber außerschulische Faktoren, wie z.B. eine für unser medienüberlastetes Zeitalter charakteristische Reizüberflutung durch chronischen Fernsehkonsum, gerade bei Kindern und Jugendlichen eine entscheidende Rolle.

1.2. Psychologische Aspekte

Es darf aber nicht nur der allgemein angestiegenen gesellschaftlichen Erwartungshaltung angelastet werden, wenn ein Kind nicht in der Lage ist, die ihm adäquat erscheinenden Leistungen zu erbringen. Entscheidend sind zudem die persönlichen psychologischen Voraussetzungen, die zum Leistungsveragen in der Schule führen.

Die Psychoanalytikerin A. DÜHRSEN (1976, 1.Aufl.1954) spricht in diesem Zusammenhang von i n t e n t i o n a l e n L ü c k e n, die aus der frühesten Entwicklungsphase eines Kindes

stammen und "dem Kind die volle und unbekümmerte affektive Zuwendung zur Welt geraubt haben, so daß der sogenannte Aufforderungscharakter, den die Welt für den normalen Menschen besitzt, verloren ging." Mögliche Konsequenzen solcher intentionaler Lücken sei eine neurotische Persönlichkeitsentwicklung, die zu einem Verlust an Interesse, einer Minderung der Anteilnahme und apathisch-gleichgültigem Verhalten führt. Neurotische Leistungsstörungen als Folge einer in früher Kindheit erworbenen Gehemmtheit werden dann in einem Circulus vitiosus von neuen Kenntnislücken und zusätzlichen Entmutigungsreaktionen weiter verstärkt.

Neben der frühkindlichen neurotischen Genese kommen als Ursache für Schulschwierigkeiten natürlich auch aktuelle Milieu- und Erziehungsfaktoren in Frage, auf die nur in Stichworten hingewiesen sei: Übertriebener elterlicher Ehrgeiz, Verwöhnung, Vernachlässigung, zerrüttete Familienverhältnisse ("broken home").

1.3. Somatische Faktoren

LEMPP (1970) fand bei einer retrospektiven Untersuchung von Kindern mit Schulschwierigkeiten und Verhaltensstörungen eine eindeutige Häufung von Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburten und pathologischen Geburtsverlängerungen in der Anamnese.

War man früher davon ausgegangen, nur beim geistig Behinderten ein organisches Substrat zu fordern, um dann vom "Hirnschaden" zu sprechen, weitete man im Zuge dieser Erkenntnisse das Konzept von einer cerebralen Beteiligung auch auf Normalbegabte mit bestimmten Auffälligkeiten aus (CLEMENTS, 1966; WENDER, 1971).

1.3.1. Frühkindliche Hirnschädigung - minimale cerebrale Dysfunktion

Die Begriffe "Frühkindliche Hirnschädigung" und "cerebrale Dysfunktion" werden von verschiedenen Autoren oft synonym gebraucht, weil beide nur unscharf definiert sind. Man bezeichnet damit Zustände, die im schwerwiegenden Fall z.B. Schwachsinn oder cerebrale Krampfanfälle, unter leichteren Umständen z.B. charakteristische Teilleistungsstörungen (Werkzeugstörungen, Legasthenie) zur Folge haben. Ursachen dieser Krankheitsbilder sind alle prä-, peri- und postnatalen Schädigungen des Gehirns. Ausschlaggebend ist dabei die zeitliche Korrelation von einwirkender Noxe und noch nicht abgeschlossener Gehirnentwicklung. Am häufigsten liegen den späteren Fehlfunktionen Risikoschwangerschaften (Infektionskrankheiten und Blutungen im letzten Schwangerschaftsdrittel, Erythroblastose, Nephropathien etc.), traumatische Geburtsschädigungen, Asphyxie während des Geburtsvorganges und entsprechende pathogene Einflüsse im Lauf des ersten Lebensjahres zugrunde.

Der Vorteil des Begriffes "cerebrale Dysfunktion" liegt darin, daß er, unter Verzicht auf kausale Eingrenzungen, alle Folgezustände der Hirnschädigungen subsummiert, ohne dabei sowohl milieubedingte psychische Reaktionen auf Primärsymptome als auch genetische Faktoren auszuklammern (WENDER, 1971).

Gerade das gilt für das besonders im amerikanischen Sprachraum gebräuchliche Syndrom der "minimal brain dysfunction" (MBD), zu dem - oft nur sehr diskrete - Störungen im Bereich der Motorik, der Kognition und des affektiven und emotionalen Verhaltens, manchmal in Begleitung mit faßbaren neurologischen Auffälligkeiten (EEG-Veränderungen, Koordinationsstörungen), gerechnet werden. Die Auswirkungen einer leichten frühkindlichen Hirnschädigung zeigen sich bevorzugt in der Lernfähigkeit, vielfach nur in bestimmten Belastungs-

momenten und unter Leistungsanforderung. Außerhalb solcher Situationen sind die betroffenen Kinder nicht selten völlig unauffällig (LEMPPE, 1970).

1.4. Der multifaktorielle Ansatz

Wenn wir von lern- und leistungsgestörten oder, etwas allgemeiner, schulschwierigen Kindern sprechen, haben wir es also nicht mit einem einheitlichen Kollektiv, sondern mit einer sehr heterogenen Gruppe zutun. Neben den beiden wesentlichen ätiologischen Einflußgrößen, auf der einen Seite die hirnrorganische Vorschädigung, auf der anderen die psychologischen Störfaktoren, dürfen bei der diagnostischen Abklärung eines Krankheitsbildes Intelligenz, Alter und Geschlecht, Entwicklungsstand, situative Abhängigkeit und vor allem die individuelle genetische Konstitution nicht vernachlässigt werden.

Es darf bezweifelt werden, ob bei kindlichen Verhaltensstörungen im Einzelfall - auch wenn das Bemühen um mehr ätiologische Klarheit verständlich erscheint (vgl.: SIEBER, 1978) - mittels diagnostischer Kriterien grundsätzlich zwischen hirnrorganischer und psychoreaktiver Genese unterschieden werden kann. Vermuten wir bei einem bestimmten Kind beispielsweise zwar primär einen frühkindlichen Hirnschaden, resultiert möglicherweise erst aus dem Zusammentreffen der körperlichen Störung mit ihren dadurch hervorgerufenen psychopathologischen Veränderungen u n d ungünstigen Umweltverhältnissen das manifeste Krankheitsbild. Ein cerebral geschädigtes Kind kann auch vegetativ stigmatisiert sein, ein milieu-reaktives oder neurotisch auffälliges Kind ist nicht selten mit Hinweisen auf eine frühkindliche Hirnschädigung belastet (MARTINIUS, 1977a). So können in einer sich gegenseitig komplementierenden Wechselwirkung verschiedene

Kausalfaktoren ein Fehlverhalten erzeugen, von denen ein einzelner gesondert vielleicht nicht ausgereicht hätte.

Die Notwendigkeit einer multifaktoriellen Betrachtungsweise soll noch einmal am Beispiel des sogenannten "hyperkinetischen Syndroms" verdeutlicht werden, dem häufig gerade Schulschwierigkeiten einen krankhaften Charakter verleihen.

1.4.1. Das "hyperkinetische Syndrom"

In groben Zügen schon von dem deutschen Arzt H. HOFFMANN (1854) mit dem Schlagwort "Zappelphilipp" literarisch beschrieben, wurde das "hyperkinetische Syndrom" erst ein Jahrhundert später wissenschaftlich dargestellt (z.B. STEWART et al., 1966; WERRY, 1968). Im allgemeinen versteht man darunter die Kopplung folgender vier Hauptsymptome: 1. Motorische Hyperaktivität; 2. Impulsives Verhalten; 3. Leichte Ablenkbarkeit; 4. Gesteigerte Erregbarkeit.

Beobachtet werden diese Verhaltensauffälligkeiten, die sich schon im frühen Alter manifestieren, häufiger bei Buben. Motorische Hyperaktivität umschreibt einen ungesteuerten, situationsinadäquaten Bewegungsdrang, Impulsivität, ein durch plötzlichen Antrieb bestimmtes, ziellos und unbedacht erscheinendes Handeln. Aus leichter Ablenkbarkeit resultiert die Unfähigkeit, konzentriert und kontinuierlich eine Aufgabe zu lösen. Gesteigerte Erregbarkeit bedeutet in einem sozialen Gefüge eine verminderte Konflikt- und Frustrationstoleranz.

Fakultativ können diese vier Kardinalsymptome von weiteren Krankheitszeichen begleitet werden: einerseits Störungen mit somatischer Manifestation wie z.B. Bettnässen, Schlaf- und Sprachstörungen, andererseits Probleme vorwiegend psychischer Qualität wie aggressives Verhalten, mangelndes Selbstwertgefühl, Affektinkontinenz und besonders Lern- und Leistungsstörungen.

Die Schwierigkeiten im Umgang mit dem "hyperkinetischen Syndrom" beginnen aber bereits bei der Diagnosestellung: Welches Ausmaß an Aktivität ist dem jeweiligen Kindesalter angemessen (MAC KEITH, 1974)? Wird kindliches Verhalten etwa gerade dann mit dem Prädikat "hyperaktiv" versehen, wenn es als unangenehm und störend empfunden wird?

Diverse Auffassungen über ein und dasselbe Kind sind aber nicht nur abhängig vom persönlichen Maßstab des Beurteilers, sondern auch von der beobachteten Situation, in der das Kind hyperaktiv erscheint.

Die Entwicklung von Rating Scales (CONNORS, 1973), die auf einer detaillierten Verhaltensbeobachtung durch Lehrer und Eltern - voneinander unabhängig - basiert, ist ein Schritt in Richtung einer objektiveren Diagnostik.

Die Diagnose des "hyperkinetischen Syndroms" ist also eine Verhaltensdiagnose, die auf einem entsprechend weitgefächerten Verhaltensschema beruht. Vom ätiologischen Aspekt her umfaßt dieses Syndrom aus heutiger Sicht eine sehr heterogene Gruppe von Kindern.

Für eine hirnorganische Grundlage sprechen vier Belege: Neurologische Auffälligkeiten, EEG-Veränderungen, Risikofaktoren im Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt sowie sogenannte degenerative Stigmata (WERRY et al., 1972). Die Hinweise auf eine organisch bedingte Hirnfunktionsstörung sind aber nur bei einer Minderzahl von Kindern eindeutig (DUBEY, 1976). Leichte neurologische Symptome (sogenannte "soft signs") sind zwar bei Hyperaktiven verhältnismäßig oft faßbar, jedoch ist unklar, ob diese Auffälligkeiten nicht nahezu ebenso häufig bei Gesunden bzw. bei Kindern mit anderen Verhaltensstörungen nachgewiesen werden können (WIKLER et al., 1970; WERRY et al., 1972).

Ätiopathogenetisch gibt es bei bestimmten Kindern auch Anzeichen für eine konstitutionell-genetische Belastung (CANTWELL, 1976; MORRISON, 1974), wobei im Einzelfall offenbleibt, inwieweit zusätzlich neurotisierende Milieufaktoren kausal am Krankheitsgeschehen beteiligt sind oder zumindest zu einer Akzentuierung der Störung beitragen.

Resümierend können wir sagen, daß sich die beiden nosologischen Begriffe "minimale cerebrale Dysfunktion" und "hyperkinetisches Syndrom" vom Aspekt des Verhaltensschemas in vielen Beziehungen überlagern, wobei in diesem Zusammenhang vor allem das beeinträchtigte Lern- und Leistungsverhalten interessieren soll. Der ätiologische Ansatz allein reicht jedoch nicht aus, die den krankhaften Prozessen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zu erklären.

2. NEUROPSYCHOLOGISCHE UND NEUROPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE DES GESTÖRTEN LEISTUNGSVERHALTENS

Wir haben bisher den Begriff der kindlichen Leistung und deren Störanfälligkeit durch hirnorganische und psychosoziale Faktoren unter dem Gesichtspunkt der Ätiologie betrachtet und festgestellt, wie leicht es zur Kollision mit der gesellschaftlichen Norm kommt. Denn diese beurteilt in erster Linie das Resultat der Leistung: Erfolg oder Mißerfolg im Schulalltag. Daß Leistungsverhalten aber nicht nur vom Ergebnis her, sondern auch als prozeßhafter Vorgang im Zusammenspiel von äußeren und internen, zentralnervösen Bedingungen erklärt werden kann, ist Gegenstand der Neuropsychologie.

Die Neuropsychologie geht, ganz allgemein, davon aus, daß es für psychische Ereignisse an Strukturen des zentralen Nervensystems gebundene physiologische Prozesse gibt, die während ihres Ablaufes zu meßbaren funktionellen Veränderungen führen

(SCHLACK, 1978). Variable Größen des Leistungsverhaltens wie "Aufmerksamkeit oder "Motivation" erhielten durch diese Sichtweise neben ihrer externen Grundlage auch eine physiologische Dimension. Dies führte zur Aufstellung verschiedener Hypothesen, wobei bis heute allerdings das Stadium der Theorienüberprüfung noch nicht abgeschlossen ist.

2.1. Das Konzept der Aktiviation

Das Konzept der Aktiviation wurzelt in dem Bemühen, der Vielfalt psychischer Vorgänge einen übergreifenden neuronalen Regelmechanismus zuzuordnen. Man versteht unter Aktiviation bzw. Aktivierung einen durch das ARAS (= aufsteigendes reticuläres Aktivierungssystem) vermittelten Wachheitszustand des Organismus, der die Intensität sämtlicher Verhaltensweisen zu einem gegebenen Zeitpunkt festlegt. Aufgabe des ARAS, das sich strukturell aus der Formatio reticularis und unspezifischen Thalamuskernen zusammensetzt, ist die Integration der aus der Peripherie ankommenden Reize und die Abstufung der darauf erfolgenden Reaktion. Dabei erhält das ARAS nicht nur Afferenzen aus der Peripherie (über Kollateralen der spezifischen sensorischen Bahnen) und vom Thalamus, sondern ebenfalls auf absteigenden Bahnen vom Cortex. Der über das ARAS hervorgerufene Wachheitsgrad (Vigilanz) umschreibt ein Verhaltenskontinuum vom Tiefschlaf bis zur höchsten Erregung.

Definiert man also Aktiviation als Ausdruck der neurophysiologischen Erregung, dann ist es naheliegend, daß auch Beziehungen zu verschiedenen Leistungsqualitäten bestehen. So läßt sich der Begriff der "Aufmerksamkeit" ohne weiteres dem Aktivierungskonzept einfügen, wenn man Aufmerksamkeit als jenen Teil der geistigen Arbeit betrachtet, der das Ergebnis bewirkt, das heißt also den Arbeitsprozeß selbst (MARTINIUS,

1977b). Operationalisiert und damit quantitativ faßbar wurde der Aufmerksamkeitsbegriff durch BERLYNE (1969): Aufmerksamkeit ist Informationsfluß pro Zeiteinheit. Die Intensität des Informationsflusses und seine selektive Verwertung korrelieren wiederum mit der allgemeinen Aktivierung des Arbeitenden.

So gesehen bestimmt Aktivierung die Intensität und die Geschwindigkeit eines psychischen Vorganges, nicht aber dessen Richtung. Nach BERLYNE (1950, 1960, 1969) existiert für jeden Organismus ein optimales Aktivationsniveau, das als angenehm empfunden wird und deshalb beste Grundlage für motiviertes Lernen ist. Aktivierung und Motivation befinden sich im Einklang, solange die Erregungsqualitäten des Reizangebotes nicht zu einer Überschreitung des Aktivationsoptimums führen.

Aus der Alltagserfahrung, daß die Effizienz eines Leistungsvorganges weder bei Müdigkeit noch in einem Zustand hoher Erregung optimal ist, wurde für beste Leistungen ein mittlerer Erregungsgrad postuliert. Den Zusammenhang zwischen Leistung und Aktivierung beschreibt DUFFY (1962) mit einer umgekehrt U-förmigen Beziehung, die besagt, daß die effektive Leistung bis zu einem besonders günstigen Aktivationsgrad zunimmt, sich bei einer Aktivationssteigerung über diesen Optimalwert hinaus jedoch wieder verringert.

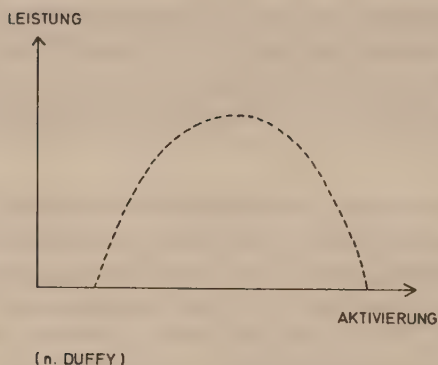


Abb. 1: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Leistung und Aktivierung (umgekehrt U-förmige Funktion nach DUFFY). Das optimale Leistungsniveau liegt im Bereich des Scheitelpunkts der Funktion.

2.2. Das Elektroencephalogramm als Aktivationsparameter

LINDSLEY (1951) konnte nachweisen, daß vor allem in den okzipitalen Ableitungen des Elektroencephalogramms ein meßbarer Zusammenhang zwischen dem neuronalen Erregungs- und dem äußeren Verhaltenskontinuum besteht. Und schon BERGER (1929), der Erstbeschreiber des EEG, wies auf die Beeinflußbarkeit der Alpha-Wellen mit ihrem okzipitalen Ausbreitungsmaximum durch intellektuelle Arbeit hin. Die enge Beziehung zwischen Alpha-Rhythmus und Aktivierung gilt heute als gesichert.

Nach SIMONOV (1968) hat der Alpha-Rhythmus eine Reizfilterungsfunktion und ist Ausdruck für die ständige Reaktionsbereitschaft und Reizauslese des Organismus. Schwankungen im zentralnervösen Aktivierungsniveau führen folglich auch zu Modifikationen im Alpha-Rhythmus, die sich wiederum auf die Leistung auswirken. Es liegen aber unterschiedliche Ergebnisse darüber vor, welche Beziehungen zwischen EEG-Rhythmus und einzelnen Leistungsparametern bestehen.

LINDSLEY's Arbeiten, wonach Aufmerksamkeit, Konzentration und Reaktionsbereitschaft regelmäßig zu einer Desynchronisation (d.h. Reduktion der Alpha-Wellen, Rhythmusbeschleunigung und Amplituden-Abnahme) und einem Anstieg der Beta-Wellen führen, repräsentieren die gängige Lehrbuchmeinung. Andere Untersucher bestätigen zwar den Zusammenhang zwischen einer EEG-Desynchronisation und Aufmerksamkeit, wenn eine motorische Reaktion gefordert wird (z.B. JOVANOVIĆ, 1976), bei Aufmerksamkeit auf einen perzeptorischen Inhalt ohne motorische Begleitreaktion wird dagegen eine Zunahme der Alpha-Wellen registriert (MULHOLLAND und RUNNALS, 1962; MARTINIUS und HOOVEY, 1972).

Aus heutiger Sicht sind die Korrelationen zwischen Leistungsverhalten und Veränderungen im Alpha-Frequenzbereich noch wenig einheitlich. Unter Hinweisen auf verschiedene Arbeiten erwähnt SCHLACK (1978) typische experimentelle Situationen geistiger Inanspruchnahme (z.B. Kopfrechnen, Stimuluserwartung, aktive Wahrnehmungshemmung bei Hypnose), die häufig oder regelmäßig mit einer Zunahme des Alpha-Rhythmus verbunden sind.

Andererseits konnte in Versuchsanordnungen, die eine differenzierte geistige Arbeit beinhalten, bei fast allen Probanden keine einheitliche Alpha-Verminderung festgestellt werden. Darüberhinaus gibt es Anzeichen für interindividuelle Unterschiede: zum einen Typen mit relativ geringer Alpha-Aktivität in Ruhe und Alpha-Vermehrung bei geistiger Arbeit ("Alpha-Aktivierer") zum anderen Individuen mit ausgeprägtem Alpha-Rhythmus in Ruhe und Alpha-Reduktion bei der Arbeit ("Alpha-Blockierer") (CREUTZFELD et al., 1969).

Zusammenfassend können wir sagen, daß ein eindimensionales Aktivierungskonzept mit dem "klassischen" EEG-Muster Desynchronisation, Beschleunigung und Amplitudenabnahme keine allgemeine Gültigkeit besitzt und - in Abhängigkeit von Untersuchungssituation und Probanden - durch ein alternatives Muster mit verminderter Synchronisation, Amplitudenvergrößerung und Zunahme der Alpha-Aktivität als Substrat erhöhter zentralnervöser Aktivierung ergänzt werden muß.

2.3. Neurophysiologische Befunde beim "hyperkinetischen Syndrom"

Im Hinblick auf das beeinträchtigte Leistungsverhalten bei Schulkindern stellt sich nun die Frage, ob spezifische neurophysiologische Befunde erhebbar sind, die für pathologische Mechanismen im Bereich der zentralnervösen Aktivierung sprechen. Wie bereits aus der Skizzierung der beiden Krankheitsbegriffe "hyperkinetisches Syndrom" und "minimale cerebrale Dysfunktion" ersichtlich, überrascht es nicht, wenn angesichts der Heterogenität der betroffenen Kinder widersprüchliche Hypothesen aufgestellt wurden.

2.3.1. Gestörte zentralnervöse Aktivierung: die Arousal-Theorie

Bezogen auf das schon erwähnte Konzept von DUFFY, wonach optimale Leistung nur bei einem mittleren Aktivierungsgrad erbracht wird, kann schwache Leistung Resultat sowohl einer zentralnervösen Überaktivierung ("overarousal") als auch Unteraktivierung ("underarousal") sein. Auf ein gestörtes ZNS-Arousal bei Hyperaktiven deuten vor allem zwei Beobachtungen (FERGUSON und PAPPAS, 1979): 1. Das Aufmerksamkeitsdefizit in Verbindung mit überschießendem motorischem Verhalten; 2. Die erfolgreiche Behandlung mit Psychostimulantien.

Diese Tatsachen waren für verschiedene Autoren der Anlaß, beim hyperkinetischen Syndrom trotz eines Verhaltensschemas mit Bewegungsunruhe und leichter Erregbarkeit eine ZNS-Unteraktivierung zu vermuten. Bei elektroencephalographischen Untersuchungen stellte sich ein Zusammenhang zwischen langsame EEG-Aktivität und hyperaktivem Verhalten heraus (STEVENS, KULDIP und MILSTEIN, 1968; WIKLER, DIXON und PARKER, 1970; HUGHES und MYKLEBUST, 1971 - zit.n. FERGUSON et al., 1979). Eine längere Reaktionszeit wurde gefunden. GRÜNEWALD-ZUBERBIER et al. (1975) und SATTERFIELD et al. (1972) wiesen bei Hyperaktiven, die später gut auf Stimulantien ansprachen, eine erhöhte Intensität der langsamen EEG-Frequenzen, höhere Amplituden der visuell evozierten Potentiale und eine geringere Hautleitfähigkeit nach.

Auf der anderen Seite kam MONTAGU (1975a) in einer Studie zu dem Ergebnis, daß es weder elektroencephalographisch noch bei den Meßwerten der Hautleitfähigkeit Unterschiede zwischen normalen und hyperkinetischen Kindern gibt. GRÜNEWALD-

ZUBERBIER (1966) fand bei diesen Patienten einen schnelleren Alpha-Rhythmus und man registrierte schließlich bei Hyperaktiven unter geistiger Tätigkeit signifikant weniger Alpha-Wellen als bei einem gesunden Vergleichskollektiv (MARTINIUS und HOOVEY, 1972; MARTINIUS, 1977; SCHLACK, 1977). Diese Resultate lassen sich im Sinn einer zentralen Überaktivierung diskutieren. Dafür verantwortlich gemacht werden könnte freilich auch, wie KINSBOURNE (1975) mutmaßt, ein mit der Aktivierung positiv korrelierter, jedoch defekter "Stop"-Mechanismus im Subcortex, der einströmende sensorische Reize nicht genügend blockiert und in entgegengesetzter Richtung von der Hirnrinde ausgehende Aktionen unkontrolliert das System verlassen läßt.

Die bisher vorliegenden Daten erlauben noch keine sicheren Schlüsse über den tatsächlichen Zustand der zentralnervösen Aktivierung beim hyperkinetischen Syndrom. Einige der erwähnten Studien sind mit methodischen Problemen behaftet, zum Teil leiden sie an Mängeln technischer Art (ungeeignete Elektrodenpaste, nicht exakte Elektrodenplatzierung etc.), teilweise sind die ausgewählten Versuchspersonen zu heterogen (FERGUSON und PAPPAS, 1979).

Aber auch in diesem Zusammenhang ist eine eindimensionale Aktivations- bzw. Arousaltheorie zur Erklärung der pathologischen Phänomene sicherlich ungenügend. Sie könnte möglicherweise nur auf eine Untergruppe der auffälligen Kinder angewendet werden. Es erscheint vielmehr zweckmäßig, in der Beziehung zwischen Leistung und Hirnprozessen nicht nur isoliert die zentralnervöse Aktivierung als einzigen Mittler zu betrachten, sondern auch die variablen Größen Aufmerksamkeit und Motivation sowie weitere kognitive Funktionen in das Aktivierungskonzept miteinzubeziehen.

3. NEUROPSYCHOPHARMAKOLOGIE DES GESTÖRTEN LERN- UND LEISTUNGSVERHALTENS

Die Behandlung von lern- und leistungsgestörten Schulkindern ist auch heute vorrangig psychotherapeutisch und heilpädagogisch ausgerichtet. Daneben spielt aber ebenso die Anwendung von Neuropsychopharmaka - als Schwerpunkt- oder Begleittherapie - vor allem bei Kindern, die zu den Krankheitsgruppen "hyperkinetisches Syndrom" und "minimale cerebrale Dysfunktion" gerechnet werden, eine bedeutende Rolle.

Die moderne Psychopharmakotherapie bei Kindern begann vor ungefähr fünfzig Jahren. Erstmals wurden in den Vereinigten Staaten Kinder, die wir heute wahrscheinlich als hyperaktiv bezeichnen würden, mit D,1-Amphetamin (Benzedrin) behandelt. Seit dieser Zeit erfuhr die medikamentöse Behandlung von kinderpsychiatrischen Patienten in den Industrienationen zwar eine weltweite Verbreitung, doch tritt man ihr nach wie vor mit einer gewissen Skepsis gegenüber. Dafür gibt es verschiedene Gründe:

Ein wichtiger Einwand dagegen ist wohl vor allem historisch zu interpretieren: daß nämlich das Augenmerk der "klassischen" Kinderpsychiatrie in der Hauptsache auf emotionale Störungen gerichtet war und früher - verglichen mit dem heutigen Wissensstand - die Kenntnisse über eine biologische Mitbeteiligung bei der Entstehung bestimmter psychiatrischer Krankheitsbilder noch beschränkt waren (MAKITA, 1979).

Manche Therapeuten begründen ihr kategorisches Nein zur Droge mit mangelhaften ätiologischen Krankheitserklärungen, uneinheitlichen Diagnosekriterien und dem Wissensdefizit über die

medikamentösen Wirkungsmechanismen. Andere wiederum vertreten einen eher ablehnenden Standpunkt, weil sie befürchten, beim Kind die Entwicklung eines Bewußtseins zu fördern, mit Medikamenten allgemeine Lebensprobleme bewältigen zu können und so einer Disposition zu späterem Drogenmißbrauch Vorschub zu leisten. LAUFER (1971), BECK et al. (1975) und MINDE (1977) fanden allerdings keinen Hinweis für diese Annahme.

Erinnert man sich an Ereignisse der frühen Siebzigerjahre, als in einer bestimmten Region der USA zeitweise knapp ein Viertel aller Schulkinder mit Stimulantien behandelt worden sind (vgl.: Einführung), dann ist es verständlich, wenn nicht nur in Laienkreisen Argumente laut werden, Psychopharmaka würden als Mittel der Verhaltenskontrolle zur Erlangung von sozialer Konformität eingesetzt (WHITE, 1977).

Herrscht auch noch weithin Unklarheit über die Wirkungsweise von Pharmaka bei der Behandlung bestimmter Verhaltensauffälligkeiten, so sind ihre Erfolge vom empirischen Aspekt her unbestritten. Beim "hyperkinetischen Syndrom" führt die Stimulantienbehandlung nach den Angaben der meisten Kurzzeitstudien in 70-80 Prozent der behandelten Fälle zu einer Besserung, bei 50 Prozent sogar zu einer sehr deutlichen, während 10-20 Prozent der Kinder nicht ansprechen oder eine Verschlechterung zeigen (HECHTMAN und WEISS, 1979; KLICPERA, 1978a). Besserung bedeutet hier vor allem ein Verschwinden oder zumindest eine verminderte Ausprägung eines oder mehrerer Symptome des Krankheitsbildes: Planlose Betriebsamkeit wandelt sich in Richtung einer gezielteren Aktivität, aggressives Verhalten nimmt ab, Ablenkbarkeit verringert sich zugunsten einer längeren Konzentrationsspanne und größerer Aufmerksamkeitsfähigkeit, der kognitive Stil ist mehr durch Überlegung und weniger

durch Impulsivität gekennzeichnet (CAMPBELL et al., 1971). Ohne dabei die ursächlichen Faktoren zu beseitigen, können diese positiven Veränderungen die schwierige Situation eines gestörten Kindes gerade im Schulalltag günstig beeinflussen und damit seine sozialen Funktionen erleichtern.

Derartige Resultate machen deutlich, daß die medikamentöse Therapie weitgehend symptomorientiert ist, ohne daß dabei Aussagen über mögliche Wirkorte und Wirkmechanismen im zentralen Nervensystem gemacht werden könnten. Aber gerade die Tatsache, daß einerseits eben nicht alle Kinder gut ansprechen, manche sogar ausgeprägtere Symptome entwickeln, andererseits bei Placebogabe im Durchschnitt 40 Prozent der Kinder als gebessert gelten (KLICPERA, 1978b), läßt es notwendig erscheinen, die komplexen Zusammenhänge zwischen Medikamentenwirkung und neurophysiologischen Funktionsabläufen genauer zu untersuchen.

3.1. Die Wirkung der Stimulantien auf neurophysiologische Parameter: Theoretische Überlegungen und Ergebnisse

Die Diagnose "hyperkinetisches Syndrom" gilt bei der Behandlung mit Stimulantien als primäre Indikation. Da die amphetamin-analogen Substanzen schon aus der Erwachsenenpharmakotherapie als zentral erregend bekannt waren, erschien es naheliegend, zur Erklärung ihres Wirkungsmechanismus eine Beziehung zur zentralnervösen Aktivierung zu postulieren.

WENDER (1971) vermutete, daß Kinder, deren Symptomatik durch Stimulantien gebessert wurde, unteraktiviert seien. Nach Ansicht von SATTERFIELD et al. (1974) wird durch die Stimulantienbehandlung eine reduzierte Aktivierungslage ausgeglichen, wobei mit dieser Normalisierung des Erregungszustandes, möglicherweise auch über eine Beeinflussung von inhibitorischen Mechanismen, eine paradoxe Abnahme der

motorischen Aktivität einhergeht. Im Hinblick auf das Aktivierungskonzept von DUFFY (vgl.: 2.1.), das beispielsweise ein gestörtes Leistungsverhalten mit einer ZNS-Unteraktivierung als auch -Überaktivierung erklärt, könnten diese Beobachtungen aber in gleicher Weise auf einen sedierenden Effekt ("paradoxical effect") der Stimulantien zurückgeführt werden.

Nach SHETTY (1971) sollen zwar Kinder, die auf Stimulantien ansprechen, während der Behandlung im EEG-Spektrum eine Power-Zunahme im Alpha-Bereich zeigen, insgesamt betrachtet konnten die bisher vorliegenden Untersuchungen jedoch weder eine eindeutige Korrelation von Stimulantienwirkung und zentralem Aktivierungsniveau sichern (MONTAGU und SWARBRICK, 1975b), noch ist eine zuverlässige Änderung der zentralnervösen Reizverarbeitung nachweisbar. Denn auch der Stimulantieneffekt auf die visuell evozierten Potentiale ist uneinheitlich. SALETU et al. (1975) fanden eine signifikante Amplitudenzunahme in der Okzipitalregion, CONNORS (1972) dagegen beschrieb keine signifikante Veränderung der Amplitude des evozierten Potentials. In der Studie von SALETU nahm die Latenz der Komponenten zu, in den Untersuchungen von CONNORS (1972) nahm sie ab, in einer späteren (1974) war sie unverändert.

Ursache für die unterschiedlichen und widersprüchlichen Ergebnisse ist wahrscheinlich die Schwierigkeit der Zusammenstellung von homogenen Untersuchungsgruppen. Nach CONNORS und WELLS (1979) ist es die Aufgabe der zukünftigen Psychopharmakaforschung, Theorien unter Berücksichtigung von mehr praktischen Zielen zu entwickeln, die biologische und umgebungsabhängige Variablen zu psychischen Fehlfunktionen in Beziehung setzen. Diese sollen die Beantwortung der Frage erleichtern, "w e l c h e s Kind unter w e l c h e n Voraussetzungen w e l c h e medikamentöse Behandlung mit w e l c h e n zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen erhalten soll".

3.2. PIRACETAM als medikamentöses Therapeutikum bei Lern- und Leistungsstörungen

Während des letzten Jahrzehnts rückte zur medikamentösen Behandlung von Lern- und Leistungsstörungen bei leicht hirnanorganisch vorgeschädigten Kindern neben den herkömmlichen Amphetaminpräparaten eine neue Substanz in das Blickfeld der therapeutischen Möglichkeiten: PIRACETAM (2-Oxo-pyrrolidin-1-acetamid), ein Abkömmling der γ -Aminobuttersäure. Ihm wird eine positive Beeinflussung verschiedener biochemischer Faktoren im cerebralen Stoffwechsel zugeschrieben, die sich im besonderen auf die Qualität des Lernens und des Gedächtnisses auswirken sollen. Im folgenden sei kurz auf einige für unsere spätere Fragestellung relevante Studien hingewiesen:

STREHL und BROSSWITZ (1972) untersuchten in einem Doppelblindversuch bei 44 geistig entwicklungsgestörten Kindern einer Sonderschule im Alter von 8-15 Jahren (durchschnittlicher Intelligenzquotient: 75) den Effekt von PIRACETAM: aus der Beurteilung mittels der "Kraepelin'schen Arbeitsprobe" resultierte, daß unter PIRACETAM eine 143-prozentige Leistungssteigerung, unter Placebo dagegen nur eine 44,5-prozentige erzielt werden konnte.

Bei einer Doppelblindstudie mit 104 Patienten (Alter: 8-16 Jahre), die alle "eindeutig das Syndrom einer hirnanorganischen Dysfunktion aufwiesen", konnte HEINHOLD (1977) unter Verwendung eines standardisierten Leistungstests, einer psychischen Rating Scale und einer differenzierten Benotung der schulischen Leistung keinen Wirkungsunterschied zwischen der Substanz und Placebo feststellen.

DIMOND (1975) verabreichte acht von sechzehn gesunden Psychologiestudenten PIRACETAM und konnte mit Hilfe eines dichotischen Hörtests nachweisen, daß die PIRACETAM-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe eine Steigerung der Aufnahme-fähigkeit für verbale Reize und eine Erhöhung der Fähigkeit, die gehörten Worte wiederzugeben, aufwies. Die Steigerung der Wortwiedergabekapazität lag bei 15 Prozent und wurde vom Autor mit einer Förderung der transcallösen Bahnung interpretiert.

BENTE et al. (1978) konnten mit der spektralanalytischen Auswertung des EEG von elf Alterspatienten, denen PIRACETAM als Langzeitmedikation verabreicht worden war, zeigen, daß die Substanz eine ausgeprägte spektrale Verschiebung bewirkt. Diese ist durch eine Abnahme langsamer Frequenzanteile im Delta- und Theta-Bereich, einer deutlichen Beschleunigung der Alpha-Frequenz mit besserer Ausprägung des Alpha-Gipfels und einer diskreten Zunahme der Beta-Aktivität gekennzeichnet. Daraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß PIRACETAM durch seine frequenzverschiebenden Eigenschaften beim geriatrischen Patienten eine vigilanzfördernde Wirkung besitzt.

Aus den Ergebnissen bisher vorliegender Doppelblind- und offener Studien zieht eine Herstellerfirma folgendes Resümee: "Der Wirkstoff PIRACETAM führt bei geistig entwicklungs-gestörten Kindern und Jugendlichen 1. zu einer Erhöhung von Vigilanz und Aufmerksamkeit; 2. zu einer Verbesserung des Lern- und Gedächtnisvermögens und damit der geistigen Leistungsfähigkeit; 3. zu einer Erleichterung der sozialen Anpassung und günstigen Beeinflussung von Verhaltensstörungen."

HARBAUER (1979) meint, "daß die Probleme zur Erfassung von Veränderungs-messungen noch erheblich sind, auch scheinen Unterschiede von Untersuchungsergebnissen beim Kind und beim Erwachsenen wesentlich zu sein". Es stellt sich die Frage, inwieweit die zum Teil frappanten Untersuchungsergebnisse durch klinische Objektivierung bestätigt werden können und ob gegebenenfalls Korrelationen zwischen verändertem Leistungsverhalten und neurophysiologischen Parametern darstellbar sind.

TEIL II: EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4. AUFGABENSTELLUNG, METHODIK UND TECHNIK

Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war neben der allgemeinen Beschreibung der Multikonditionalität von Lern- und Leistungsstörungen und ihrer möglichen Beeinflußbarkeit durch Pharmaka die Darstellung eines komplexen funktionalen Zusammenhanges zwischen Leistungsverhalten und verschiedenen Parametern der zentralnervösen Aktivierung. Dabei wurde deutlich, daß nur auf wenige wissenschaftlich gesicherte Forschungsbefunde zurückgegriffen werden kann. Das gilt vor allem bei experimentellen Untersuchungen im Kindesalter, für das höchstens im Rahmen von Einzelprojekten Untersuchungssysteme existieren (MARTINIUS und HOOVEY, 1972; MARTINIUS, 1976; GRÜNEWALD-ZUBERBIER et al., 1975; SCHLACK, 1977). In mancher Beziehung ist die Interpretation der bisher vorliegenden Resultate hypothetischer Natur, die aktuelle Forschung befindet sich noch in einem Stadium der Überprüfung und Modifizierung von Theorien. Zwar stehen bei der Diagnostik der Schulleistungsstörungen eine Vielzahl geeigneter Testmethoden zur Verfügung, die erhobenen Befunde sind jedoch für die Erklärung eines gegebenen Leistungsverhaltens oft ungenügend.

Im zweiten Teil soll das aufgezeigte neuropsychologische Modell zum Verständnis von gestörtem Leistungsverhalten in den Kontext der klinisch-pharmakologischen Arbeit übertragen werden: Zehn Schulkinder, die sich u.a. wegen Lern- und Leistungsstörungen in stationärer Therapie befanden, wurden während der Behandlung mit PIRACETAM im überkreuzten Doppelblindversuch einem programmierten neuropsychologischen Testverfahren unterzogen.

Der neue methodische Ansatz zur Beurteilung von pathologischem Leistungsverhalten geht nun davon aus, daß Leistung nicht nur

von äußeren Bedingungen, sondern - fußend auf dem theoretischen Aktivationskonzept von BERLYNE über Aufmerksamkeit und Motivation (vgl.: 2.1.) - ebenso von internen Prozessen abhängt. Der von uns angewandte Test ermöglicht eine Untersuchung von Leistungsverhalten in Standardsituationen als kontinuierliche Folge von Momentaufnahmen mit der gleichzeitigen Registrierung von neurophysiologischen Variablen. Er beinhaltet folglich zwei Bestandteile.

Der erste Bestandteil zielt darauf ab - bis zu diesem Punkt entspricht das System übrigens durchaus gebräuchlichen Testverfahren - , beim Probanden ein Maß für erbrachte kognitive Leistung aufzustellen. Der Leistungsvorgang soll allerdings nicht nur quantitativ, also vom Ergebnis her, sondern auch unter dem Aspekt seiner Qualität, der Arbeitsstrategie, erfaßt werden. Unser Verfahren beobachtet und beschreibt Leistungssituationen als Summe von auf Zeiteinheiten bezogenen Einzelschritten, bestehend aus Informationsaufnahme und -verarbeitung. Besondere Beachtung finden dabei folgende Gesichtspunkte: 1. das Arbeitstempo; 2. die Genauigkeit von Schritt zu Schritt; 3. die Variabilität bzw. Konstanz von Tempo und Genauigkeit und schließlich 4. die Kontinuität der Leistung.

Aber erst die synchrone Aufzeichnung und automatische Analyse von physiologischen Parametern, der zweite Bestandteil des Verfahrens, berücksichtigt unsere eigentliche Frage nach kausalen Beziehungen zwischen Leistungsverhalten und Hirnfunktion. In diesem Fall interessieren das über okzipital abgeleitete Elektroencephalogramm als Instrument zur Bestimmung der Grundaktivität und der visuell evozierten Potentiale nach den Kriterien von Latenz und Amplitude der Komponenten.

Der von uns verwendete Leistungstest, der an späterer Stelle noch detaillierter beschrieben werden soll, besteht neben vor- und zwischengeschalteten Ruheabschnitten aus drei Versuchsetappen. Zwei von ihnen werden zeitlich übereinstimmend mit der Erhebung von neurophysiologischen Daten, nämlich Grundaktivität und visuell evozierten Potentialen, durchgeführt:

1. EINFACHE REAKTIONSZEIT: Die Versuchsperson reagiert durch Knopfdruck auf eine Serie von Lichtzeichen, die für Sekundenbruchteile auf einem Bildschirm erscheinen. Beurteilt wird hier die Variable Tempo (Reaktionsgeschwindigkeit) in Verbindung mit einer motorischen Reaktion.
2. KOMPLEXE REAKTIONSZEIT: Die Versuchsperson muß unterschiedliche, auf dem Leuchtschirm in zufallsverteilter Reihe dargebotene Figuren bzw. Figurenkombinationen erfassen und das wahrgenommene Bild so schnell wie möglich durch Knopfdruck einer graphischen Vorlage zuordnen. In diesem Fall geht es nicht nur um Tempo, sondern auch um die damit verbundene Diskriminationsfähigkeit.
3. Während des dritten Versuchsabschnittes (DREIECK-REAKTIONSVERSUCH) wurde keine Hirnstromkurve abgeleitet. Er beinhaltet einen visuomotorischen Koordinationstest, der im Dialog zwischen Bildschirm und einem mit der Hand zu bedienenden Hebel abläuft. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, die Basis eines auf dem Schirm aufleuchtenden Dreiecks während einer vorgegebenen Zeit mit einer Bezugslinie in Deckung zu bringen. Auch hier werden wieder neben Tempo und Genauigkeit die bereits genannten vier Gesichtspunkte erfaßt und gemessen. Da der DREIECK-REAKTIONSVERSUCH von den Kindern verhältnismäßig rasch erlernt wird und bei großzügig bemessener Arbeitszeit keine nennenswerte Koordinationsaufgabe darstellt, kann hier das Leistungsverhalten vor allem als Substrat von Aufmerksamkeit verstanden werden.

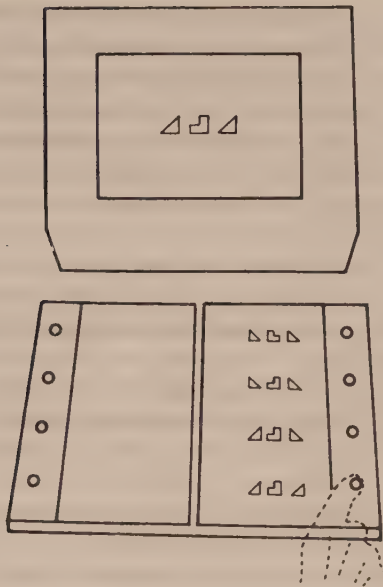


Abb. 2: Bildschirm und Tastatur für die Ermittlung der EINFACHEN und KOMPLEXEN REAKTIONZEIT.

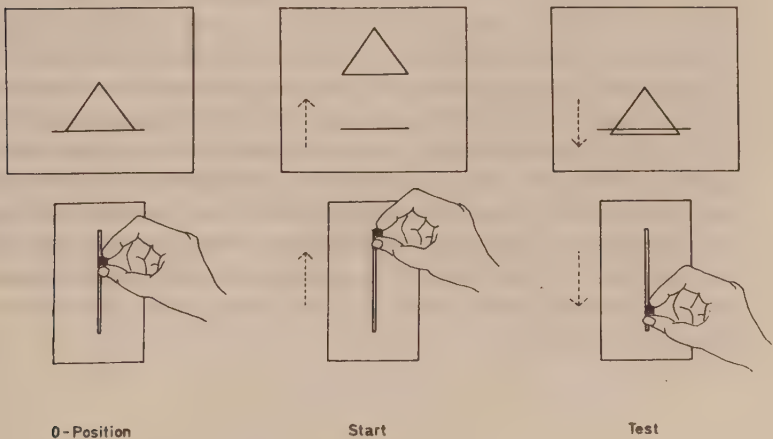


Abb. 3: Schematische Darstellung des visuomotorischen Koordinationstests (DREIECK-REAKTIONSVERSUCH).

Es ist eine wesentliche Aufgabe unseres Untersuchungsverfahrens, beim Probanden Leistungsergebnisse und Arbeitsstrategien zu ermitteln, die auch mit dem Verhalten außerhalb der Laborsituation übereinstimmen. Das vorgestellte System wurde zunächst in einer Pilotstudie an zehn leistungsgestörten Schulkindern erprobt. Dabei wurden kindgerechte Expositionszeiten bestimmt und der Testablauf so festgelegt, daß die Abfolge der Testetappen einschließlich Wiederholung einzelner Abschnitte ca. eine halbe Stunde dauert, was sich in etwa mit den Anforderungen einer Schulstunde vergleichen läßt. Der gesamte Test wurde mit einwöchigem Intervall pro Kind insgesamt sechsmal durchgeführt. Die hierbei gewonnenen Daten zeigten eine gute Korrelation zwischen Testverhalten bzw. -ergebnis und dem Lehrerurteil über Aufmerksamkeit im Schulunterricht mit einem Koeffizienten zwischen 0,5 und 0,7 (nach der Schätzskala von CONNORS).

Die gleichzeitige Aufzeichnung von Leistungsdaten (z.B. Reaktionszeiten im msec-Bereich) und neurophysiologischen Abläufen stellt hohe Ansprüche an die Genauigkeit der Datenerhebung. Für die technische Steuerung beider Bereiche ist eine zentrale Einheit (Laborcomputer) notwendig.

Die drei Abschnitte des Leistungstests werden von einem Laborrechner (PDP 11/10; Firma DEC) gesteuert. Ein speziell dafür entwickeltes Programm bietet die Voraussetzungen für das Zeichnen der Figuren auf dem Bildschirm, für eine beliebige Auswahl der Expositionszeiten zwischen fünf msec. und unendlich, für variable und konstante Stimulusintervalle, für eine Zufallsverteilung der Stimuli, für die Austauschbarkeit einzelner Testabschnitte und für eine Automatik oder Autonomie des Testablaufes. Weiterhin liefert das Programm noch während des Verlaufes einen Ausdruck der Testresultate unter Einbeziehung von beschreibender Statistik wie Mittelwert, Standardabweichung und Varianz.

Programme für die Bearbeitung der neurophysiologischen Daten stehen ebenfalls zur Verfügung: zur Analyse der Grundaktivität werden Autospektren und Kohärenzfunktionen berechnet, zusätzlich werden statistische Werte ausgegeben. Die visuell evokierten Potentiale werden in der üblichen Weise berechnet und dargestellt unter Beifügung der Werte für Latenz und Amplitude der Komponenten sowie sogenannter Amplitudenhistogramme.

5. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESENBILDUNG

Im Rahmen dieser Arbeit sollen zwei Fragenkomplexe entwickelt werden. Die Hauptfrage beschäftigt sich speziell mit der Beeinflussbarkeit der Testvariablen durch das verwendete Pharmakon. Von eher grundsätzlichem Interesse erscheint darüberhinaus die Frage, ob die vom Aspekt der Leistungsanforderung verschiedenen strukturierten Situationen EINFACHE REAKTIONSZEIT und KOMPLEXE REAKTIONSZEIT, gerade im Vergleich zu testvorbereitenden bzw. -abschließenden Ruhesituationen, experimentell meßbare Veränderungen der neurophysiologischen Parameter zur Folge haben.

Fragenkomplex I:

Es gibt, wie unter 3.2. schon erwähnt, Hinweise dafür, daß die Substanz PIRACETAM bei geistig entwicklungsgestörten Kindern und Jugendlichen zu einer Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit führen kann. Außerdem konnte unter der Verordnung von PIRACETAM bei einem geriatrischen Patientengut eine deutliche Beschleunigung der EEG-Grundaktivität zugunsten der Alpha-Frequenzanteile nachgewiesen werden. Daraus resultieren für uns folgende Fragen:

1. Gibt es in Bezug auf die Variablen des Leistungstests signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo?
Zum einen, was das Leistungsergebnis an sich, also Reaktionszeit, Figurenerkennen, Fehlerzahl, Auslassungen und Genauigkeit der visuomotorischen Koordination anbelangt, zum anderen, was den Bereich des kontinuierlichen Leistungsverlaufes, d.h. Variabilität und Konstanz von Tempo und Genauigkeit betrifft.
2. Führt die Gabe von Verum gegenüber Placebo zu Veränderungen der Grundaktivität, wie sie bei Aktivierungssteigerung zu erwarten wären, d.h. zu einer signifikanten Zunahme der Alpha-Power und gibt es bei den visuell evozierten Potentialen Anzeichen, die für eine verbesserte zentralnervöse Aktivierungslage sprechen?
3. Gibt es Beziehungen zwischen dem im Test gezeigten Leistungsverhalten und zentralnervösen Parametern?

Fragenkomplex II:

Unabhängig von der Frage einer möglichen Medikamentenwirkung auf das Testleistungsverhalten geht es in diesem Zusammenhang um das Problem, ob sich von seiten der neurophysiologischen Parameter im zeitlichen Ablauf des Testverfahrens angesichts der differenzierten Aufgabenstellungen situationstypische Aktivierungszustände bzw. -veränderungen zeigen lassen. Besondere Beachtung finden soll dabei die Alpha-Power und ihre Veränderung über Zeit, ausgehend von der dem Test vorangestellten Ruheableitung über die EINFACHE REAKTIONSZEIT und die KOMPLEXE REAKTIONSZEIT bis hin zur abschließenden Ruheableitung. Diese Fragestellung erscheint umso interessanter, als - wie an anderer Stelle bereits erwähnt (vgl.: 2.2.) - noch keineswegs definitive Aussagen über die Funktion des Alpha-Rhythmus im Rahmen eines Aktivierungskonzeptes gemacht werden können.

6. PATIENTENGUT

Die Testuntersuchung wurde an zehn Kindern (sieben Buben, drei Mädchen) durchgeführt, die in der Kinderabteilung des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie stationär betreut wurden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das Durchschnittsalter 10,1 Jahre (Standardabweichung: 1,2 Jahre). Bei allen Kindern standen Lern- und Leistungsstörungen symptomatologisch im Vordergrund. Der durchschnittliche Intelligenzquotient nach Hamburg-Wechsler (HAWIE) lag bei 103 (Standardabweichung: 23). Nach Durchsicht der Krankengeschichten wurden folgende klinische Befunde erhoben:

Bei sieben Kindern gab es Hinweise auf Risikofaktoren während der Schwangerschaft oder der Geburt. Bei keinem der Kinder fanden sich anamnestische Angaben über eine später erworbene Hirnschädigung (Schädel-Hirn-Trauma, Entzündungen etc.). Sechs Kinder hatten pathologische Befunde im neurologischen Untersuchungsstatus, in zwei Fällen waren diskrete neurologische Auffälligkeiten nachweisbar. Bei sechs Probanden wurde ein leicht pathologisches EEG abgeleitet.

Anhaltspunkte für pathologische Kriterien in drei anamnestisch-diagnostischen Bezirken (prä- und perinatale Risikofaktoren plus auffälliger Neurostatus plus leicht pathologisches Hirnstrombild) gab es in drei Fällen, mindestens zwei Risikobefunde konnten bei acht Kindern erhoben werden. Bei zwei Schwestern, die beide an einer Sprachstörung litten, gab es Hinweise auf eine familiäre Belastung im Bereich der Sprachentwicklung. Insgesamt gesehen kann davon ausgegangen werden, daß bei allen Kindern nach Vorgeschichte und Befunden die Voraussetzungen für die Syndromdiagnose "minimale cerebrale Dysfunktion" gegeben waren.

Alter der Probanden		Intelligenzquotient		Hinweise auf Risikofaktoren während Schwangerschaft und Geburt	Später erworbene Hirnschädigung n/n
$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	7/10	0/10
0.1	1.2	103	23		
<u>Neurologischer Untersuchungsbefund</u>				Leicht pathologisches Elektroenzephalogramm	
Pathologischer Neurostatus n/n		Leichte neurologische Auffälligkeiten n/n		n/n	
6/10 +		2/10 (+)		6/10	

Tab. 1: Übersicht über wichtige klinische Befunde der zehn Probanden.

7. DURCHFÜHRUNG DES TESTS

7.1. Testdesign

Die Untersuchung wurde in den Monaten April/Mai/Juni 1978 im neuropsychologischen Forschungslabor der Kinderabteilung des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie durchgeführt. Es lag die Einwilligung der Eltern vor. Die Medikamentenstudie, als überkreuzter Doppelblindversuch konzipiert,

bestand aus drei Durchgängen. Dabei wurde besonders auf standardisierte Testbedingungen geachtet (d.h. gleiche Uhrzeit: Vormittagsstunden zwischen neun Uhr und elf Uhr; geräuschfreier, abgedunkelter Raum; gleicher Testbegleiter). In den Wochen vor Testbeginn wurden alle Versuchskinder spielerisch mit dem Testablauf vertraut gemacht.

Der erste Durchgang (Baseline) wurde unter Standardbedingungen, allerdings ohne jede Medikation, abgehalten. Es ging darum, medikamentenunabhängige Basiswerte zu ermitteln.

Dem zweiten Durchgang ging eine zweiwöchige Prämedikationsphase voraus. Auf diese Weise nahmen alle Kinder, zunächst für drei Wochen, täglich vom Aussehen her völlig identische Tabletten ein. Fünf Probanden erhielten Verum, die übrigen Placebo. Weder Versuchsleiter noch Kinder waren über den tatsächlichen Inhalt der Tabletten informiert.

Dem zweiten Durchgang folgte zu Beginn der vierten Woche die Medikamentenumstellung (Cross over), bevor schließlich während der sechsten Woche, jetzt unter dieser "überkreuzten" Medikation, der dritte Durchgang stattfand.

Die Dosierung von PIRACETAM wurde folgendermaßen gehandhabt: Jedem Kind wurden für einen Zeitraum von drei Wochen täglich zwei gleiche Dosen (jeweils morgens und mittags) von umgerechnet 60 mg/Kilogramm Körpergewicht verabreicht.



Abb. 4: Der zeitliche Ablauf der Medikamentenstudie:
0 - 1: Testvorbereitung und Baseline
1: 24. April 1978: Beginn der Medikation
3 - 4: Erster Testdurchgang
4: 16. Mai 1978: Medikamentenumstellung
6 - 7: Zweiter Testdurchgang

7.2. Registrierung der neurophysiologischen Parameter

Zur Erfassung der Grundaktivität und der visuell evozierten Potentiale wurden über der Okzipitalregion die Hirnströme bipolar abgeleitet (gemäß dem Internationalen Elektrodenplatzierungs-System), der zentrale Parietalbereich diente zur Platzierung der Referenzelektrode. Maß für die Grundaktivität war im besonderen die Alpha-Power (8-13 Hz), die zur genaueren Analyse nochmals in zwei Frequenzbereiche unterteilt wurde (Alpha-1-Power): 8-10 Hz; Alpha-2-Power: 11-13 Hz).

Grundlage der Reizmuster für die visuell evozierten Potentiale waren die Signalserien der Versuchsabschnitte EINFACHE REAKTIONSZEIT und KOMPLEXE REAKTIONSZEIT. Nach einem speziellen Programm sollte für beide Versuchsetappen zu Baseline-, Placebo- und Verum-Bedingungen jeweils ein summiertes evoziertes Potential dargestellt werden, wobei drei Latenzen (L_1 , L_2 , L_3) und die Amplitude zwischen L_2 und L_3 zu berechnen waren.

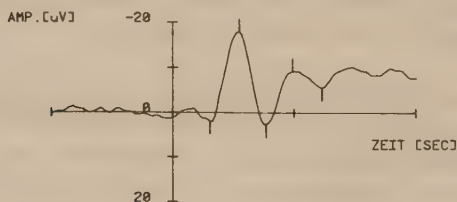


Abb. 5: Beispiel einer mit unserer Versuchsanordnung ermittelten kortikalen Reizantwort (visuell evoziertes Potential). Ausgewertet wurden die Latenzen (L_1 , L_2 , L_3) der mit Strichen markierten 2., 3. und 4. Welle sowie die Amplitude zwischen L_2 und L_3 .

7.3. Ablauf des Leistungstests

Dem dreiteiligen Test vorangestellt war eine zweiminütige Ableitung des EEG , die sogenannte RUHEABLEITUNG I. Die Probanden wurden gebeten, bei geöffneten Augen ruhig und entspannt im Untersuchungsstuhl zu sitzen.

Teil 1: Die erste Testetappe EINFACHE REAKTIONSZEIT setzte sich aus 48 Lichtsignalen, dargeboten mit einer Expositionszeit von 50 msec und ebensovielen Antwortmöglichkeiten zusammen. Die Aufgabe bestand darin, auf jedes Signal so schnell wie möglich mit einem Knopfdruck zu reagieren. Gemessen wurden die einzelnen Reaktionszeiten sowie die Gesamtversuchsdauer. Gleichzeitig wurden vom Laborrechner Mittelwert und Standardabweichung der Reaktionszeiten erstellt.

Teil 2: Der Testabschnitt KOMPLEXE REAKTIONSZEIT wurde in drei Versuchsblöcken abgehalten. Dreimal mußten jeweils sechzehn Figuren bzw. Figurenkombinationen - abgebildet auf dem Leuchtschirm mit Expositionszeiten von 300 msec , in zufallsverteilter Reihenfolge und mit einem variablen Zeitintervall - in möglichst kurzer Zeit auf einer Schablone durch Knopfdruck unter mehreren Möglichkeiten herausgesucht werden. Die ersten sechzehn Lichtzeichen beinhalteten nur eine Figur. Im zweiten Block wurden Kombinationen von drei Signalen abgebildet. Im letzten Block mußten sechzehnmal Kombinationen von zwei Zeichen erkannt werden. So gesehen verlief die Schwierigkeitsanforderung wellenförmig: einem leichteren ersten Block folgte zunächst ein schwieriger zweiter und abschließend ein mittelschwieriger dritter Block. Für den Fall, daß einem Kind die Darbietung entgangen war

bzw. das Signal vergessen wurde, konnte im Einzelfall auf Wunsch des Probanden durch Intervention des Testbegleiters das Lichtzeichen wiederholt werden. Berechnet wurden hier folgende Daten: gemittelte Reaktionszeit, Standardabweichung der Reaktionszeiten, Fehler- bzw. Auslassungszahl, Wiederholungen und Versuchsdauer. Dem Versuchsabschnitt KOMPLEXE REAKTIONSZEIT folgte, analog zur RUHEABLEITUNG I, eine zweiminütige RUHEABLEITUNG II.

Teil 3: Gegenstand der letzten Testetappe war der DREIECK-REAKTIONSVERSUCH (visuomotorischer Koordinationstest). Er bestand aus zwei identischen Blöcken mit jeweils fünfzig Signaldarbietungen. Die Versuchspersonen sollten mit Hilfe eines manuell zu bedienenden Schiebeschalters in dem vorgegebenen Zeitraum von 1,5 sec möglichst schnell und exakt die Basis des beweglichen Dreiecks einer auf dem Bildschirm aufleuchtenden Bezugslinie annähern. In diesem Fall wurden folgende Daten festgehalten und berechnet: die einzelnen Reaktionszeiten (= verstrichene Zeit, bis das Dreieck in Bewegung gesetzt wird) und Abstände (zwischen Dreiecksbasis und Bezugslinie), deren Mittelwerte einschließlich Standardabweichung sowie Auslassungen und Versuchsdauer.

7.4. Begründung der Wahl des Testdesigns - Statistische Methoden zur Datenauswertung

Wie bereits erwähnt, wurde zur Durchführung unserer Medikamentenstudie der überkreuzte Doppelblindversuch als Testdesign gewählt. Dieses Verfahren ist zur Messung von intra-individuellen Unterschieden bei zwei Versuchsbedingungen geeignet und wurde während der letzten zehn Jahre zur gezielten Erprobung psychoaktiver Drogen vor allem in Amerika angewendet ("Crossover Design"). Seine Hauptvorzüge liegen

auf der Hand (SPRAGUE, 1978): 1. Jeder Proband durchläuft den Test sowohl unter Verum- als auch Placebo-Bedingungen und stellt folglich seine eigene Kontrollperson dar. 2. Unter dieser Voraussetzung besteht eine größere Empfindlichkeit für mögliche Medikamenteneffekte. 3. Schließlich genügt im Vergleich zum einfachen Doppelblindversuch, in dem definitionsgemäß nur die Hälfte der Versuchsteilnehmer das Verumpräparat erhält, eine kleinere Zahl von Probanden.

Da es sich in unserem programmgesteuerten Test bei den vom Laborcomputer gelieferten Daten, statistisch gesehen, um paarige bzw. verbundene Stichproben handelt, bot sich zur Auswertung des Zahlenmaterials der nicht-parametrische WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED RANKS TEST an (SIEGEL, 1956). Gemäß dieser Methode wurden in den einzelnen Testetappen die Resultate des Placebo-Durchganges denjenigen des entsprechenden Verum-Durchganges gegenübergestellt und auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

8. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

8.1. Ergebnisse im Leistungstest

EINFACHE REAKTIONSZEIT:

Im Baseline-Durchgang lag die durchschnittliche Reaktionszeit der zehn Probanden bei 402 msec., die Standardabweichung betrug 278 msec.

Unter Placebo wurde eine mittlere Reaktionszeit von 393 msec bei einer Standardabweichung von 251 msec ermittelt.

Im Verum-Durchgang ergab sich eine durchschnittliche Reaktionszeit von 396 msec und eine Standardabweichung von 226 msec. Bei der EINFACHEN REAKTIONSZEIT und auch bei ihrer Standardabweichung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Verum errechnet.

KOMPLEXE REAKTIONSZEIT:

In der Baseline wurde bei einer mittleren Fehlerzahl von 19 eine durchschnittliche Reaktionszeit von 1747 msec (Standardabweichung: 775 msec) benötigt.

Placebo-Durchgang: Reaktionszeit: 1893 msec (Standardabweichung: 815 msec; Fehlerzahl: 17).

Verum-Durchgang: Reaktionszeit: 1705 msec (Standardabweichung: 687 msec; Fehlerzahl: 18).

Im Vergleich Verum-Placebo resultierte daraus kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reaktionszeit. Im Verum-Durchgang erreichten jedoch neun Probanden eine kleinere Standardabweichung ($p < 0.01$).

DREIECK-REAKTIONSVERSUCH:

Block I:

Im Baseline-Durchgang betrug die mittlere Reaktionszeit 557 msec (Standardabweichung: 196 msec). Der Abstand (zwischen Dreiecksbasis und Bezugslinie) war 4,2 mm (Standardabweichung: 5,2 mm). Es wurden im Durchschnitt 0,4 Fehler (Auslassungen) registriert.

Ergebnisse unter Placebo: Reaktionszeit: 563 msec (Standardabweichung: 174 msec); Abstand: 3,5 mm (Standardabweichung: 4,6 mm); Fehlerzahl: 0,2.

Resultate unter Verum: Reaktionszeit: 559 msec (Standardabweichung: 157 msec); Abstand: 2,8 mm (Standardabweichung: 3,4 mm); Fehlerzahl: 0,3.

Bei der Gegenüberstellung der unter Verum- und Placebo-Bedingungen ermittelten Reaktionszeiten und ihrer Standardabweichungen ergaben sich keine signifikanten Differenzen, ebenso bei den Abständen. Die Standardabweichung des Abstandes war jedoch bei acht Probanden im Verum-Durchgang mit einer Signifikanz von 0,04 geringer.

Block II:

Die durchschnittliche Reaktionszeit der zehn Probanden lag in der Baseline bei 556 msec (Standardabweichung: 156 msec), es wurden ein mittlerer Abstand von 4,1 mm (Standardabweichung: 4,7 mm) erzielt und im Durchschnitt 0,6 Fehler gemacht.

Placebo-Durchgang: Reaktionszeit: 536 msec (Standardabweichung: 143 msec); Abstand: 3,5 mm (Standardabweichung: 3,7 mm); Fehler: 0.

Verum-Durchgang: Reaktionszeit: 522 msec (Standardabweichung: 123 msec); Abstand: 2,7 mm (Standardabweichung: 3,3 mm); Fehler: 0,4.

Bei keinem der Testparameter des Blocks II gab es signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Durchgang.

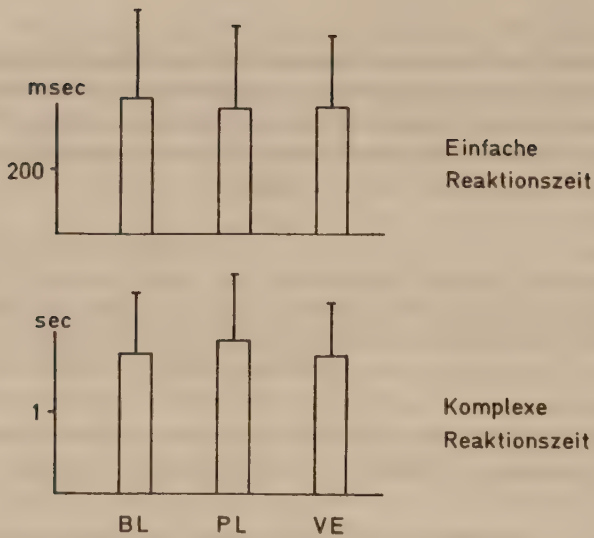


Abb.6: EINFACHE und KOMPLEXE REAKTIONSZEIT: Mittelwerte und Standardabweichung unter den drei Versuchsbedingungen (BL: Baseline; PL: Placebo; VE: Verum; n = 10 Kinder).

Visuomot. Koordination

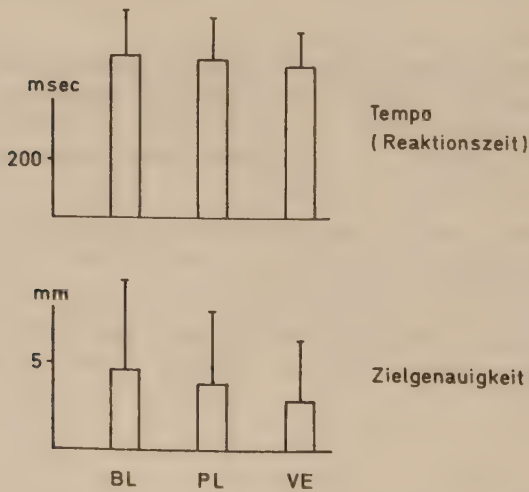


Abb.7: Reaktionszeiten und Zielgenauigkeit (= Abstand zwischen Dreiecksbasis und Bezugslinie) im visuomotorischen Koordinationstest (Mittelwerte aus Block I u.II). (BL:Baseline; PL:Placebo; VE:Verum;n = 10 Kinder).

8.2. Neurophysiologische Resultate

Die Auswertung des Elektroencephalogrammes führte zu folgenden Ergebnissen:

8.2.1. EEG-Grundaktivität

In den Versuchsdurchgängen Baseline, Placebo und Verum zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Power-Spektren der zehn Probanden. Das trifft nicht nur für die Alpha-Aktivität, sondern auch für alle übrigen Frequenzbereiche des Elektroencephalogrammes zu.

Die mittlere Alpha-1-Power (8-10 Hz) betrug während der RUHEABLEITUNG I in allen drei Versuchsdurchgängen 1,9 ($\text{LN}\mu\text{V}^2$), die mittlere Alpha-2-Power (11-13 Hz) war in der Baseline 1,7, im Placebo- und Verum-Durchgang 1,6 ($\text{LN}\mu\text{V}^2$).

Für den Testabschnitt EINFACHE REAKTIONSZEIT wurden diese Werte errechnet: Alpha-1-Power in der Baseline und unter Placebo 2,3, unter Verum 2,2; Alpha-2-Power in der Baseline, unter Placebo und Verum 2,1.

Werte für die KOMPLEXE REAKTIONSZEIT: Alpha-1-Power in der Baseline: 2,0, unter Verum und Placebo 2,1; Alpha-2-Power in allen Versuchsdurchgängen 1,9.

Für die RUHEABLEITUNG II wurde in der Baseline und unter Placebo eine Alpha-1-Power von 2,0, unter Verum von 1,9 gemessen; die Alpha-2-Power betrug in der Baseline 1,8, unter Placebo und Verum 1,7.

8.2.2. Visuell evozierte Potentiale

Auch bei den visuell evozierten Potentialen konnten durch den Vergleich von Baseline-, Verum- und Placebo-Durchgang keine statistisch signifikanten Veränderungen im Sinne einer Zu- bzw. Abnahme der Potentialkomponenten (drei Latenzen: N 140, P 200, N 250; Amplitude von P 220) festgestellt werden (siehe Tab. 2 in Anhang).

8.2.3. Veränderungen der Alpha-Power im zeitlichen Verlauf des Leistungstests

Im Zusammenhang mit unserem Fragenkomplex II, der sich - ohne Rücksicht auf eine fragliche Medikamentenwirkung - für die Veränderung der zentralnervösen Aktivierungslage im zeitlichen Ablauf des Leistungstests interessiert (vgl.: 5), zeichnete sich folgendes Bild ab:

Im Wechsel von RUHEABLEITUNG I zur EINFACHEN REAKTIONZEIT erhöhte sich durchschnittlich (Mittelwert aus Baseline, Verum- und Placebo-Durchgang) die Alpha-1-Power um 0,35 ($\text{LN}\mu\text{V}^2$) und die Alpha-2-Power um 0,42 ($\text{LN}\mu\text{V}^2$). Das entsprach bei der Alpha-1-Power, bezogen auf den Ausgangswert, einem Anstieg von 18 Prozent. Die Alpha-2-Power wuchs um 25 Prozent. Der Power-Anstieg in beiden Frequenzbereichen hatte eine Signifikanz von $\leq 0,01$. Die Zunahme der Alpha-Power zeigte sich auch im Vergleich von RUHEABLEITUNG I und KOMPLEXER REAKTIONZEIT: die Alpha-1-Power vermehrte sich um 0,19 (10 Prozent), die Alpha-2-Power um 0,21 (13 Prozent). Diese Power-Veränderung war nicht signifikant.

Während des Testverlaufes kam es im Übergang von der EINFACHEN REAKTIONSZEIT zur KOMPLEXEN REAKTIONSZEIT zu einer -statistisch nicht signifikanten - Abnahme der Alpha-Aktivität: die Alpha-1-Power verringerte sich im Durchschnitt um 0,16 (7 Prozent), die Alpha-2-Power um 0,21 (10 Prozent).

Besonders deutlich bemerkbar machte sich die Reduktion der Alpha-Power beim Vergleich der Daten für EINFACHE REAKTIONSZEIT und RUHEABLEITUNG II. Hier ließ sich eine durchschnittliche Verringerung der Alpha-1-Power um 0,28 (12 Prozent) und der Alpha-2-Power um 0,34 (16 Prozent) nachweisen. Die Signifikanz betrug dabei 0,03.

Dieser Trend ließ sich, wenn auch nicht signifikant, ebenso im Wechsel von der KOMPLEXEN REAKTIONSZEIT zur RUHEABLEITUNG II demonstrieren: in diesem Fall war ein Absinken der Alpha-1-Power um 0,12 (6 Prozent) und der Alpha-2-Power um 0,13 (7 Prozent) festzustellen.

Bei der vergleichenden Gegenüberstellung der Alpha-Power in RUHEABLEITUNG I und RUHEABLEITUNG II ergab sich eine geringe, nicht signifikante, Zunahme zugunsten der letzteren: die Alpha-1-Power war im Mittel um 0,07 (4 Prozent), die Alpha-2-Power um 0,08 (5 Prozent) größer.

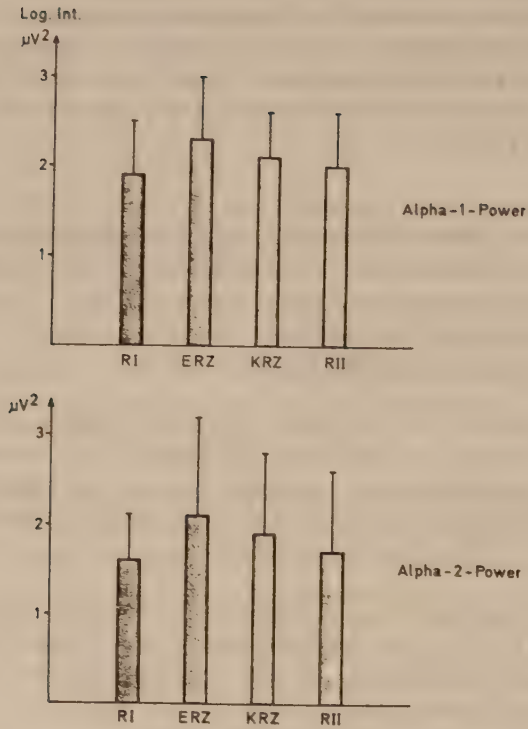


Abb. 8: Alpha-1-Power (8-10 Hz) und Alpha-2-Power (11-13 Hz) im zeitlichen Verlauf des Leistungstests. (Mittelwerte aus Baseline, Placebo und Verum).

9. DISKUSSION

Im folgenden sollen zunächst die im Test ermittelten Leistungsdaten und neurophysiologischen Resultate entsprechend der im Kapitel 5 entwickelten Fragestellung diskutiert und anderen Untersuchungsergebnissen vergleichend gegenübergestellt werden. Daneben soll die angewandte Testmethodik kritisch beleuchtet und auch ihr Stellenwert vor allem bei der Erprobung einer medikamentösen Therapie von Lern- und Leistungsstörungen ermittelt werden.

Vom Leistungsergebnis her, also was die Variablen Reaktionszeit, Figurenerkennen, Fehlerzahl, Auslassungen und Exaktheit der visuomotorischen Koordination betrifft, gibt es in keiner der drei Testetappen statistisch signifikante Unterschiede zwischen PIRACETAM und Placebo.

Die erhobenen Daten, die Aussagen machen über die Qualität des kontinuierlichen Leistungsverlaufes, sind im einzelnen die Standardabweichung der EINFACHEN REAKTIONSZEIT und der KOMPLEXEN REAKTIONSZEIT sowie beim DREIECK-REAKTIONSVERSUCH die Variabilität der Reaktionszeiten und der entsprechenden Abstände: Auch hinsichtlich der Standardabweichung der EINFACHEN REAKTIONSZEIT gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo. Bei der KOMPLEXEN REAKTIONSZEIT dagegen ist im Verum-Durchgang die Standardabweichung signifikant kleiner ($p < 0.01$), genauer gesagt ist die Streubreite der einzelnen Reaktionszeiten bei neun Versuchspersonen geringer als im Placebo-Durchgang. Das gilt auch für die Standardabweichung der Abstände (zwischen Dreiecksbasis und Referenzlinie) im ersten Block des DREIECK-REAKTIONSVERSUCHES: Hier ist sie im Verum-Durchgang bei acht Versuchspersonen signi-

fikant kleiner ($p = 0.04$). Im zweiten Block des DREIECK-REAKTIONSVERSUCHES besteht allerdings zwischen Verum und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Standardabweichung von Reaktionszeit und Abstand.

Resümierend können wir also sagen: Statistisch gesehen konnten unter PIRACETAM gegenüber Placebo in unserem Leistungstest keine besseren Ergebnisse erreicht werden. Es darf bezweifelt werden, ob es insgesamt als relevant erachtet werden kann, daß sich bei der KOMPLEXEN REAKTIONSZEIT und bei den Abständen im ersten Block des DREIECK-REAKTIONSVERSUCHES eine signifikant geringere Variabilität berechnet wird, was jedoch nicht für die EINFACHE REAKTIONSZEIT, die Reaktionszeiten in den beiden Blöcken des DREIECKVERSUCHES und die Abstände des zweiten Blockes zutrifft.

Immerhin muß aufgrund der ermittelten Daten die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß PIRACETAM auf interne Mechanismen wirkt, die zwar nicht das Leistungsergebnis, aber die Kontinuität eines Leistungsprozesses positiv beeinflussen. Das sollte schon allein deshalb nicht ausgeschlossen werden, weil sich im Verlauf der Anwendung des besprochenen Testverfahrens herausgestellt hat, daß eine große Variabilität der Meßgrößen "Reaktionszeit" und "Abstände im Dreiecksversuch" als Ausdruck für geringes Durchhaltevermögen bzw. mangelnde Aufmerksamkeit für hyperaktive Kinder geradezu charakteristisch ist (MARTINIUS, 1980).

Am Rande erwähnt werden soll auch das Faktum, daß bei zwei Versuchspersonen - allerdings nur in bestimmten Leistungsparametern - deutlich bessere Resultate bei Verum-Gabe erzielt wurden (Abb. 9 und 10):

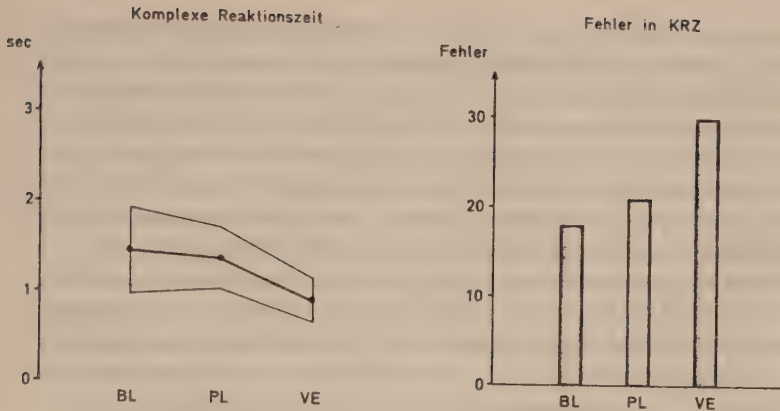


Abb. 9: Ausschnitt des Testprofils von Proband Ch.L.

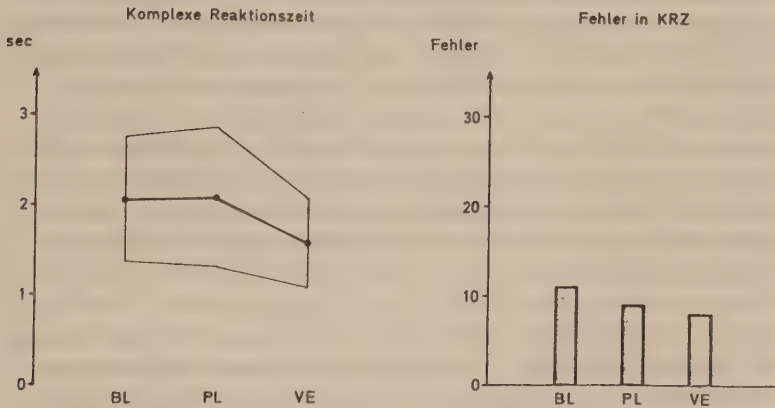


Abb.10: Ausschnitt des Testprofils von Proband J.W.

Erläuterung zu Abb. 9 und 10: Beide Probanden reagieren im Versuchsabschnitt KOMPLEXE REAKTIONSZEIT unter Verum-Bedingungen am schnellsten und erreichen hier gleichzeitig die kleinste Standardabweichung. Obwohl die zwei Kinder vom Verhaltensschema her einander sehr ähnlich sind, macht Ch.L. - im Gegensatz zu J.W. - im Verum-Durchgang trotz der besten Reaktionszeit die meisten Fehler.

So erreichte das Kind Ch.L. bei der ERZ im Verum-Durchgang eine kürzere mittlere Reaktionszeit als unter Placebo. Wesentlich geringer ist hier auch die Standardabweichung. Ein gleicher Effekt läßt sich bei Ch.L. auch im Versuchsabschnitt KRZ beobachten, wobei in diesem Fall bei Verum-Gabe vor allem eine schnellere Reaktionszeit imponiert. Die Fehlerzahl im Figurenerkennen liegt jedoch im Verum-Durchgang eindeutig höher. In den DREIECKSVERSUCHEN sind unter Verum-Bedingungen bei Ch.L. im ersten Block die Werte sämtlicher Leistungsparameter besser (Reaktionszeit, Abstand und Streubreite beider Größen). Im zweiten Block dagegen sind die Verum-Resultate nur bezüglich der mittleren Reaktionszeit und ihrer Streubreite günstiger, im Hinblick auf die erreichten Abstände einschließlich Standardabweichung gibt es keine Unterschiede gegenüber Placebo.

Ähnliche Anzeichen im Sinne einer positiven Veränderung einzelner Leistungsparameter bei Verum-Gabe - wenn auch nicht in dieser Ausprägung - lassen sich ebenfalls beim Versuchskind J.W. feststellen. Da hier die günstigeren Resultate in einigen Fällen nur beim Vergleich von Verum- und Placebo-Daten erkennbar sind, nicht jedoch auch bei der Gegenüberstellung von Baseline- und Verum-Werten (hier sind manchmal sogar umgekehrte Tendenzen zu beobachten), erscheint es fraglich, ob selbst in diesen Einzelfällen Medikamentenfaktoren für eine Veränderung der Meßgrößen verantwortlich gemacht werden können.

Der Fragenkomplex I beschäftigt sich zweitens mit dem Problem, ob die Gabe von Verum im Vergleich zu Placebo Veränderungen von elektroencephalographischen Parametern bewirkt, die als Anzeichen für eine veränderte zentralnervöse Aktivierungslage zu bewerten sind.

Als Parameter der Aktivierung diene einmal die über der Okzipitalregion abgeleitete Grundaktivität: Es kann unter PIRACETAM - im Gegensatz zu der Untersuchung von BENTE (1978) bei Alterspatienten (vgl.: 3.2.) - keine spektrale Verschiebung im Sinne einer Zunahme der Alpha-Power, wie sie bei einer Aktivierungssteigerung zu erwarten wäre, beobachtet werden. Auch Veränderungen anderer Frequenzbereiche, etwa ein geringfügiges Anwachsen der Beta-Aktivität, wie es BENTE in seiner Studie nachgewiesen hat, kann nicht registriert werden. Die EEG-Grundaktivität bleibt nicht nur unter Leistungsanforderung (ERZ und KRZ), sondern auch in den vor- und zwischengeschalteten Ruhesituationen (RUHEABLEITUNG I und II) im Vergleich Verum: Placebo unverändert.

Das gleiche gilt auch für den zweiten Aktivationsparameter, das visuell evozierte Potential: Die PIRACETAM-Gabe führt weder zu einer Verkürzung der Latenzen noch zu einer Zunahme der Amplitude, wie es einer verbesserten Aktivierungslage entspräche. Statistisch gibt es bei den einzelnen Potentialkomponenten keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo (siehe Tab. 3 im Anhang).

Diese Beobachtungen führen nach unserer Meinung zu folgendem Schluß: PIRACETAM beeinflusst beim Kind, anders als beim alten Menschen, nicht die Aktivierungslage. Dies kann möglicherweise damit zusammenhängen, daß sich die zentralnervöse Situation beim Alterspatienten wesentlich anders darstellt als beim unruhigen, schulschwierigen Kind. Obwohl natürlich auch beim geriatrischen Patienten "Defizite der Vigilanzregulierung pathogenetisch vieldeutig und durch verschiedene Faktoren bedingt sein können" (BENTE, 1977), liegen den Krankheitsbildern dieser Patientengruppe überwiegend altersbedingte

Involutionsprozesse zugrunde. Beim kindlichen Organismus dagegen müssen immer eine noch nicht abgeschlossene ZNS-Entwicklung im Rahmen eines Reifungsvorganges erwogen werden.

Drittens stellten wir unter dem Aspekt der Neuropsychologie die Frage, ob sich Korrelationen zwischen den erhobenen Leistungsdaten und den zentralnervösen Parametern aufzeigen lassen. Insofern, als sowohl die Daten des Leistungstests als auch die synchron ermittelten Parameter der neurophysiologischen Versuchsanordnung unverändert blieben, fand unsere Hypothese von der Abhängigkeit variabler Größen des Leistungsverhaltens von internen, zentralnervösen Mechanismen Bestätigung. Die Abbildung 11 zeigt, wie dem durch Verum nicht signifikant veränderten Leistungstest ein analoges Verhalten der EEG-Grundaktivität entspricht. Diese Synchronizität von Testleistung und Grundaktivität ist als weiterer Anhaltspunkt für die Wirkungslosigkeit von PIRACETAM in unserer Versuchsanordnung zu werten.

Leistung

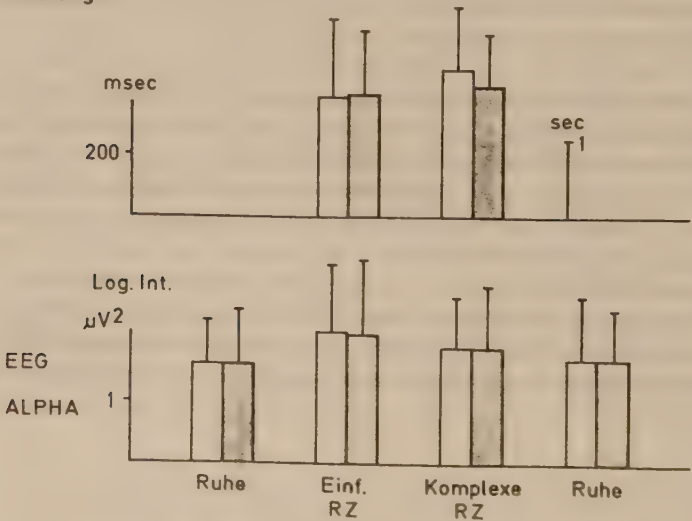


Abb.11: Leistungs- und EEG-Daten unter Placebo (offene Säulen) und Verum (graue Säulen) in vier der untersuchten Situationen. Offensichtlich ist die durchgehende Übereinstimmung. Gleichzeitig ist erkennbar, daß die EEG-Intensität sich mit dem Wechsel von der Ruhe- zur Leistungssituation verändert (sog. Alpha-Aktivierung).

Daß Schwankungen der Meßgröße "EEG-Grundaktivität" kein Zufallsprodukt sind, sondern ihre Ausprägung und deren Veränderung über Zeit wesentliche Aussagen über interne Bedingungen und äußere Situation einer Versuchsperson machen können, haben wir an anderer Stelle schon erwähnt (vgl.: 2.2.). Deutlich wird dies auch in unserem Testverfahren, wenn wir uns dem Fragenkomplex II zuwenden, der sich ganz abgesehen von einer möglichen Medikamentenwirkung - mit folgendem Problem beschäftigt: Führen modifizierte äußere Bedingungen, in unserem Fall unterschiedlich strukturierte Leistungsanforderungen, bei den Versuchskindern zu Veränderungen der zentralnervösen Aktivierungslage?

Die Abbildung 8 (vgl.: 8.2.3.) zeigt die Schwankungen der Alpha-Power der zehn Versuchspersonen im zeitlichen Verlauf des Leistungstest. Wesentlich sind dabei vor allem drei Punkte:

1. Ein Anstieg der Alpha-Aktivität (Alpha-1-Power: plus achtzehn Prozent; Alpha-2-Power: plus fünfundzwanzig Prozent - $p \leq 0.01$) ist am deutlichsten im Wechsel von RUHEABLEITUNG I zur EINFACHEN REAKTIONSEIT. Während die Probanden bei der RUHEABLEITUNG vor dem Test zwei Minuten ruhig und entspannt mit geöffneten Augen im Untersuchungssessel saßen, war es das Charakteristische der ERZ, aufmerksam und "angespannt" ein optisches Lichtsignal zu erwarten und möglichst schnell mit einem einfachen Knopfdruck zu beantworten. Die Testaufgabe bei der ERZ bestand folglich aus Konzentrationsanforderung in Verbindung mit einer motorischen Reaktion.
2. Beim Vergleich der Alpha-Power von EINFACHER REAKTIONSEIT und KOMPLEXER REAKTIONSEIT, also im Wechsel von einer verhältnismäßig einfachen zu einer differenzierteren Aufgabenstellung, kommt es zu einer nicht signifikanten Abnahme der Alpha-1-Power um durchschnittlich sieben Prozent und der Alpha-2-Power um zehn Prozent. Bezogen auf die Daten der RUHEABLEITUNG I liegt das Aktivitätsniveau freilich

noch - wenn auch nicht signifikant - über dem Ausgangspegel: die Alpha-1-Power ist um zehn Prozent, die Alpha-2-Power um dreizehn Prozent größer als in der RUHEABLEITUNG I.

3. Die zweiminütige RUHEABLEITUNG II im Anschluß an die KOMPLEXE REAKTIONSZEIT ist durch eine ausgeprägte Reduktion der Alpha-Aktivität gekennzeichnet, obwohl das Aktivierungsniveau der Ausgangslage von RUHEABLEITUNG I noch nicht wieder ganz erreicht ist. Statistisch signifikant ist sie nur bei der Gegenüberstellung der Meßwerte von ERZ und RUHEABLEITUNG II: Die Alpha-1-Power verringert sich um zwölf Prozent, die Alpha-2-Power um sechzehn Prozent ($p = 0.03$). Das Absinken der Alpha-Aktivität macht sich auch im Übergang von KRZ zu RUHEABLEITUNG II bemerkbar, der Trend ist jedoch nicht signifikant: Alpha-1-Power: minus sechs Prozent; Alpha-2-Power: minus sieben Prozent.

Betrachten wir diese neurophysiologischen Daten im Überblick, so imponiert im Zeitraum zwischen den beiden Ruheableitungen, sobald das Versuchskind auf einen optischen Stimulus mit einem undifferenzierten Knopfdruck reagiert, zunächst ein signifikanter Anstieg der Alpha-Power. Zwar ist heute das Vorhandensein einer wechselseitigen Abhängigkeit der zentralnervösen Aktivierungslage und äußeren Verhaltensqualitäten wissenschaftlich erwiesen, doch sind die Korrelationen zwischen Leistungsverhalten und Veränderungen im Alpha-Frequenzbereich noch keinesfalls endgültig geklärt (vgl.: 2.2.). Fußend auf Veröffentlichungen von LINDSLEY (1952) wiesen in der Folgezeit verschiedene Autoren (DUSTMAN et al., 1962; MULLHOLLAND und RUNNALS, 1962; JOVANOVIĆ, 1976) darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen Desynchronisation des EEG, d.h. Reduktion der Alpha-Power, und Aufmerksamkeit eben dann besteht, wenn gleichzeitig eine motorische Reaktion gefordert wird. Unsere Untersuchungsbefunde stellen, wenn sie auch nur bei einem kleinen Kollektiv von Kindern erhoben worden sind, diese Feststellung zumindest in Frage.

Die sich im weiteren Testablauf, also bereits im Wechsel von ERZ zur KRZ, bei erheblich differenzierterer Leistungsanforderung (über die einfache motorische Reaktion hinaus mußten hier die Lichtsignale inhaltlich erkannt und vorgezeichneten Schablonen zugeordnet werden) einstellende geringfügige Reduktion der Alpha-Power kann unseres Erachtens folgendermaßen interpretiert werden: Die Aufgabe während der ERZ bestand lediglich in der Knopfdruck-Reaktion auf einen Lichtreiz. Diese nicht überwältigende Anforderung versetzt die meisten Kinder nicht in einen Zustand zu starker innerer Anspannung, wird nicht als unangenehm empfunden und - einmal abgesehen vom Zeitfaktor - ohne größere Probleme beherrscht. Eine leichte Gegenregulation im Sinne einer Alpha-Reduktion wäre verständlich angesichts der veränderten, erheblich komplexeren Leistungsanforderung bei der KRZ, die durchaus Schwierigkeiten bereiten kann und vom Kind gewiß öfters als unangenehm erlebt wird. BERLYNE (1965) und BAKER und FRANKEN (1967) teilten mit, daß es eine positive Korrelation zwischen einer Alpha-Reduktion und der Komplexität und Intensität eines Reizes gibt.

Im ganzen gesehen zeichnet sich jedoch dieser Trend ab: In unserem Testverfahren ist unter Leistungsanforderung ein deutlicher, teilweise signifikanter Anstieg der Alpha-Power zu registrieren, die sich in einer anschließenden Entspannungssituation nach einem teils signifikanten Abfall wieder im Aktivierungsbereich des Ausgangsniveaus einpendelt. Interessant ist dabei vor allem, daß neben der Wahrnehmung und diskriminativen Verarbeitung von optischen Signalen motorische Reaktionen erfolgen. Als besonders empfindlich erweist sich dabei vor allem die Alpha-2-Power (also der Frequenzbereich zwischen 11 und 13 Hz), deren Schwankungen gegenüber der Alpha-1-Power jedesmal größer sind.

Welche Erklärungsmöglichkeiten gibt es nun dafür, daß mit unserem Testverfahren bei den zehn Versuchskindern keine Wirkung der Substanz PIRACETAM nachgewiesen werden konnte? Und darüberhinaus: Ist dieses Meßverfahren überhaupt ein geeignetes Instrument zur Erprobung der Wirksamkeit eines Pharmakons?

An früherer Stelle wurden bereits verschiedene wissenschaftliche Studien erwähnt, die sich mit der Anwendung von PIRACETAM bei geistig entwicklungsgestörten Kindern und Jugendlichen, aber auch bei einem gesunden Studentenkollektiv und bei einem Alterspatientengut befassen (vgl.: 3.2.). Es ist dabei zum Teil von beeindruckend positiven Resultaten die Rede, jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse keinesfalls einheitlich. Die Gründe, warum bei Erwachsenen und vor allem älteren Patienten erhobene Untersuchungsergebnisse nicht ohne weiteres und unmittelbar auf das Kind übertragbar sind, wurden schon angesprochen.

Immerhin haben zum Beispiel STREHL und BROSSWITZ (1972) bei einem ähnlich definierten, allerdings größeren Patientenkollektiv (44 geistig entwicklungsgestörte Kinder) als wir PIRACETAM in einem einfachen Doppelblindversuch getestet. Anders als bei unseren Probanden (mittlerer IQ: 103; Standardabweichung: 23) lag der durchschnittliche IQ hier bei 75 (Standardabweichung: ca. 25), was doch auf gewisse Unterschiede hinweist. Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Versuchskinder wurde die "Kraepelin'sche Arbeitsprobe" verwendet. Diese wurde von E. KRAEPELIN entwickelt, stammt aus dem letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts und wurde erstmals in der berühmten Veröffentlichung "Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel" (1892) beschrieben. Das Verfahren besteht im

wesentlichen aus einem einfachen Additionsversuch, der in zeitlich gleiche Intervalle unterteilt wird. Auf diese Weise ermittelte Zwischenergebnisse lassen sich in einer Arbeitskurve darstellen, anhand derer die Arbeitsleistung nach quantitativen und qualitativen Kriterien bestimmt werden kann.

Die mit dieser Methode beobachtete eindrucksvolle Leistungssteigerung von 143 Prozent durch PIRACETAM (bei Placebo-Gabe: 44,5 Prozent) sei nicht in Abrede gestellt. Angesichts des rechnerischen Datenmaterials, auf dem diese statistische Aussage fußt, erscheinen jedoch gewisse Zweifel angebracht: Zum einen lieferte die ursprünglich aus 22 Versuchspersonen bestehende Kontrollgruppe insgesamt von nur dreizehn Probanden verwendbare Resultate. Und auch aus der PIRACETAM-Gruppe konnten wiederum nur von achtzehn Teilnehmern gültige Ergebnisse ausgewertet werden. Es ist fraglich, ob unter diesen Voraussetzungen statistische Vergleiche überhaupt möglich sind.

Wir sind der Meinung, daß 1. unser Verfahren durch die verschiedenen strukturierten Testsituationen Leistung differenzierter betrachtet, daß 2. die Computersteuerung Leistungsschwankungen objektiver erfaßt, zusätzlich die Übersicht eines bedeutend größeren Datenmaterials ermöglicht und daß 3. schließlich durch die Einbeziehung von synchron erhobenen neurophysiologischen Meßgrößen Leistungsverhalten als Funktion von internen Prozessen u n d äußeren Bedingungen erheblich komplexer erfaßt wird.

Gerade der intraindividuelle Vergleich von Verum- und Placebo-Gabe, der dem überkreuzten Doppelblindversuch entspricht, ist bei sonst unveränderter Testkonstellation nach unserer Auffassung ein probates Mittel zur Erprobung der Wirksamkeit eines Pharmakons. Dabei bedeutet dann auch ein relativ kleines

Versuchskollektiv (in unserem Fall: zehn Probanden) kein Manko; vorausgesetzt, es werden zur Bestimmung von statistisch signifikanten Unterschieden bei der Datenauswertung adäquate statistische Verfahren eingesetzt (WILCOXON-Test).

Daß unser programmierter Leistungstest durchaus in der Lage ist, Wirkungen eines Psychopharmakons zu erfassen, belegt eine Untersuchung mit Methylphenidat (MARTINIUS, 1980): Es konnte nachgewiesen werden, daß hyperaktive Kinder, bei denen Hinweise auf eine frühkindliche Hirnschädigung vorlagen, dann auf die Gabe von Methylphenidat gut ansprachen, wenn sie unter Placebo-Bedingungen extrem unregelmäßig arbeiteten, wie die große Streubreite der einzelnen Reaktionszeiten demonstriert (Abb. 12).

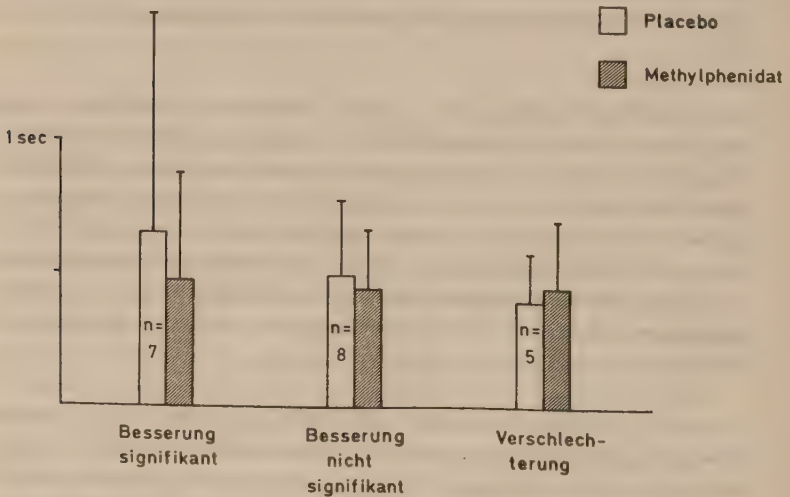


Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichung der EINFACHEN REAKTIONSZEIT bei zwanzig hyperaktiven Schulkindern unter Placebobedingung und Behandlung mit Methylphenidat. Eine günstige Wirkung des Medikaments war bei den Kindern zu beobachten, die unter Placebo die größte Variabilität zeigten.

Sieben von zwanzig Kindern erreichten unter Methylphenidat bei der EINFACHEN REAKTIONSZEIT ein signifikant besseres Ergebnis ($p \leq 0.02$). Bei weiteren acht Probanden wurde bei Pharmakongabe eine nicht-signifikante Besserung festgestellt, während sich schließlich die restlichen fünf hinsichtlich der EINFACHEN REAKTIONSZEIT verschlechterten.

Diese im Leistungstest nachgewiesenen verschiedenen Reaktionen auf ein Pharmakon korrelieren mit dem Leistungsverhalten in der Schule. Sie vermitteln aber auch einen Eindruck davon, daß selbst innerhalb einer Untergruppe des "hyperkinetischen Syndroms" (in diesem Fall: Kinder mit einer frühkindlichen Hirnschädigung) auf das gleiche Medikament unterschiedlich reagiert wurde. Es muß sich also beim "hyperkinetischen Syndrom", dessen Diagnose - wie unter 1.4.1. bereits aufgeführt - ja lediglich auf einem spezifischen Verhaltensschema beruht, um eine äußerst heterogene Gruppe von auffälligen Kindern handeln.

Dies mag möglicherweise auch mit ein Grund dafür sein, daß sich in unserer PIRACETAM-Studie kein positiver Effekt auf das Leistungsverhalten der zehn ausgewählten schulschwierigen Kinder nachweisen läßt. Das Vorliegen einer hirnorganischen Komponente bei allen Probanden läßt sich zwar absolut mit der Indikationsstellung der Herstellerfirmen in Einklang bringen, doch scheinen auch innerhalb dieser Subgruppierung nicht unerhebliche Unterschiede im Hinblick auf die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen zu existieren.

So konnte mit unserem Leistungstest an zwei Fallbeispielen demonstriert werden, daß es unter PIRACETAM-Gabe - wenn auch nicht in allen Testabschnitten - zu einer Besserung kommen kann. Auch HEINHOLD (1977), in dessen PIRACETAM-Versuch (einfacher Doppelblindversuch, 104 Patienten zwischen acht

und sechzehn Jahren mit einer hirnorganischen Dysfunktion - vgl.: 3.2.) statistisch kein Unterschied zwischen der Substanz und Placebo gezeigt werden konnte, erwähnt "bei einigen Patienten unter PIRACETAM-Behandlung frappante Besserungen der Lernstörungen, die von der Schule, den Stationen sowie den Eltern einheitlich festgestellt wurden und sich auch eindrucksmäßig in den psychologischen Wiederholungstests zeigten".

9.1. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wenn durch unser Testverfahren unter PIRACETAM kein positiver Effekt auf das Leistungsverhalten und auf die zentralnervöse Aktivierung im Sinne einer gesteigerten Vigilanz statistisch nachgewiesen werden konnte, dann darf daraus nicht der Schluß gezogen werden, die Substanz habe grundsätzlich keinen günstigen Einfluß bei Kindern mit Lern- und Leistungsstörungen. Die in einigen Kreisen vertretene Ansicht, die Verordnung von PIRACETAM führe bei einer weitgefächerten Patientengruppe von verhaltensauffälligen Kindern zu offensichtlicher Besserung, kann von uns nicht bestätigt werden. Die bisher gewonnenen Resultate sprechen eher dafür, daß mit PIRACETAM gegenüber den herkömmlichen Amphetamin-Präparaten (z.B. Methylphenidat) weniger eindrucksvolle Effekte erreicht werden können. Das gilt sowohl bei der Kupierung von Zielsymptomen als auch bei der Vigilanzregulierung.

Das Kardinalproblem bei der Erprobung eines neuropsychotropen Pharmakons ist die Zusammenstellung einer möglichst homogenen Probandengruppe. Dies scheint auch in unserem Fall nicht vollkommen gelungen zu sein. Es geht in Zukunft darum, bei der Prüfung von Medikamenten durch unseren programmierten

Leistungstest Konzepte zu entwickeln, die eine größere Vorhersage-Wahrscheinlichkeit über eine spezifische Medikamentenwirkung bei selektierten Probanden möglich machen. So könnten mittels verschiedener Testleistungskriterien aus ursprünglich relativ homogen erscheinenden Versuchskollektiven weitere Untergruppen gebildet werden.

Daß ein derartiges Vorgehen erfolgversprechend ist, wurde zuerst am Beispiel der Untersuchung mit Methylphenidat aufgezeigt. Wie bereits erwähnt, wurde ein günstiger Medikamenteneffekt gerade bei solchen Versuchskindern registriert, deren Variabilität der einzelnen Reaktionszeiten bei Placebogabe besonders groß war (MARTINIUS, 1980). Inwieweit sich Reaktionszeit und Variabilität prinzipiell als Prädiktoren eignen, wird im Augenblick noch überprüft.

So ist es immerhin denkbar, eines Tages auf diesem Wege, d.h. mit Hilfe von probaten Prädiktoren, aus dem großen und heterogenen Krankheitsbild der Lern- und Leistungsstörungen diejenigen Einzelfälle herauszufiltern, bei denen sich dann durch PIRACETAM objektivierbar ein günstiger Einfluß auf das Leistungsverhalten nachweisen läßt.

10. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit ist die Symptomatik von kindlichen Lern- und Leistungsstörungen und die Notwendigkeit einer multifaktoriellen Betrachtungsweise bei der Abklärung von ätiopathogenetischen Fragen dargestellt. Eine besondere Betonung liegt dabei auf neuropsychologischen und neurophysiologischen Aspekten: Gestörtes Leistungsverhalten wird nicht nur in seiner Abhängigkeit von äußeren Einflußgrößen, sondern auch von internen, zentralnervösen Prozessen betrachtet. Darüberhinaus wurde die Bedeutung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen eines mehrdimensionalen Therapiekonzeptes hervorgehoben.

Der zweite Teil schildert eine pharmako-elektroencephalographische Untersuchung: Zehn Schulkinder im Alter von neun bis zwölf Jahren (Mittlerer IQ: 103, SD: 23) wurden nach zweiwöchiger Behandlung mit dem GABA-Abkömmling PIRACETAM im überkreuzten Doppelblind-Versuch einem programmierten neuropsychologischen Testverfahren unterzogen. Alle Kinder befanden sich wegen Schulleistungsstörungen und anderen Verhaltensauffälligkeiten langfristig in stationärer Behandlung und erfüllten die Voraussetzungen für die Symptomdiagnose "minimale cerebrale Dysfunktion".

Zielsetzung der Untersuchung war es, 1. die Wirksamkeit der angegebenen Indikation ("Leistungsstörungen bei Kindern mit MBD") zu testen und 2. die Annahme zu überprüfen, ob PIRACETAM bei diesen Kindern die zentralnervöse Aktivierungslage erhöht.

Unter gleichzeitiger Registrierung der Hirnstromkurve, als Grundlage für die spätere Berechnung von EEG-Grundaktivität und visuell evozierten Potentialen, wurden in drei Testdurchgängen (Baseline, Placebo, Verum) verschiedene Leistungsparameter gemessen. Als Maß für kognitive Leistung dienten

EINFACHE und KOMPLEXE REAKTIONSZEIT, die Beherrschung einer visuomotorischen Koordinationsaufgabe (DREIECK-REAKTIONS-VERSUCH) sowie deren Variabilität über Zeit als Ausdruck der Kontinuität des Leistungsverhaltens.

PIRACETAM bewirkte weder signifikante Verbesserungen im Leistungsbereich, noch fanden sich bei den EEG-Daten Hinweise im Sinne einer unspezifischen zentralen Aktivierung. Tendenzen, die mit einer Abnahme der Variabilität des Reaktionstempos auf eine Steigerung der Aufmerksamkeit hindeuteten, wurden von den zentralnervösen Parametern nicht bestätigt.

Dagegen konnte - ganz unabhängig von der PIRACETAM-Gabe - aus den Resultaten über die Intensitätszunahme im Alpha-Frequenzbereich von Ruhe- zu Leistungssituationen verlässlich geschlossen werden, daß das EEG in unserer Versuchsanordnung ein geeigneter Indikator für Aktivierungsveränderungen war. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang war auch eine bisher noch nicht beschriebene signifikante Zunahme der Alpha-Aktivität bei Konzentrationsanforderung in Verbindung mit einer motorischen Reaktion.

TEIL III: ANHANG

11. TABELLEN

	Theta 4-7 Hz		Alpha I 8-10 Hz		Alpha II 11-13 Hz		Beta 14-18 Hz	
	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum
Ruheab- leitung I	2.7 (0.6)	2.7 (0.6)	1.9 (0.7)	1.9 (0.5)	1.6 (0.7)	1.6 (0.9)	0.9 (0.8)	0.9 (0.7)
Einfache Reaktions- zeit	3.0 (0.5)	3.0 (0.5)	2.3 (0.7)	2.2 (0.6)	2.1 (1.1)	2.1 (1.2)	1.0 (0.8)	1.0 (0.8)
Komplexe Reaktions- zeit	3.0 (0.5)	3.0 (0.5)	2.1 (0.4)	2.1 (0.5)	1.9 (0.8)	1.9 (1.0)	1.1 (0.7)	1.0 (0.7)
Ruheab- leitung II	2.8 (0.5)	2.8 (0.5)	2.0 (0.6)	1.9 (0.5)	1.7 (1.0)	1.7 (0.8)	1.0 (0.7)	1.0 (0.8)

Tab. 2: EEG-Intensität ("power") in vier Frequenzbereichen: Theta (4-7 Hz), Alpha I (8-10 Hz), Alpha II (11-13 Hz) und Beta (14-18 Hz) unter Placebo und Verum. Mittelwerte und Standardabweichung für jeweils eine Minute Ableitung.

Komponenten des evozier- ten Potentials	EINFACHE REAKTIONSZEIT				KOMPLEXE REAKTIONSZEIT			
	L ₁ msec	L ₂ msec	L ₃ msec	Amplitude µV	L ₁ msec	L ₂ msec	L ₃ msec	Amplitude µV
Baseline	121	204	301	28	115	206	306	27
Placebo	123	196	294	29	124	208	299	27
Verum	117	196	296	29	120	204	298	32

Tab. 3: Durchschnittswerte (n = 10) einzelner Komponenten der visuell evozierten Potentiale in der Baseline, unter Placebo und Verum (L₁ = Latenz N 140, L₂ = Latenz P 200, L₃ = Latenz N 250; Amplitude von P 220).

12. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAKER, G., FRANKEN, R.: Effects of stimulus size, brightness and complexity upon EEG desynchronisation. Psychon.Sci.7: 189 (1967)
2. BECK, L., LANGFORD, W.S., MACKAY, M., SUM, G.: Childhood chemotherapy and later drug abuse and growth curve: A follow-up study of 30 adolescents. Amer.J.Psychiat. 132: 436 (1975)
3. BENTE, D.: Vigilanz: Psychophysiologische Aspekte. Referat auf der 83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 17.-21.4.1977.
4. BENTE, D. et al.: PIRACETAM und Vigilanz: Elektroencephalographische und klinische Ergebnisse einer Langzeitmedikation bei gerontopsychiatrischen Patienten. Arzneim.-Forsch. 28: 1529 (1978)
5. BERGER, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Arch.Psychiat.Nervenkr. 87: 527 (1929)
6. BERLYNE, D.E.: Novelty and curiosity as determinants of exploratory behavior. Brit.J.Psychol. 41: 68 (1950)
7. BERLYNE, D.E.: Conflict, arousal and curiosity. New York-Toronto-London: Mc.Graw Hill 1960
8. BERLYNE, D.E.: Structure and direction of thinking. New York: Wiley 1965
9. BERLYNE, D.E.: The reward value of indifferent stimulation. In: Tapp, T.J. ed.: Reinforcement and behavior. New York: Acad.Press 1969
10. CAMPBELL, S.B., DOUGLAS, V.I., MORGENSTERN, G.: Cognitive styles in hyperactive children and the effect of methylphenidate. J.Child Psychol. 12: 55 (1971)
11. CANTWELL, D.P.: Genetic factors in the hyperkinetic syndrome. J.Amer.Acad.Child Psychiat. 15: 214 (1976)
12. CLEMENTS, S.D.: Minimal brain dysfunction in children. US Dept. of Hlth.Educ. and Welfare, Public Hlth. Service. Publ.No. 1415, 1966
13. CREUTZFELD, O., GRÜNEWALD, G., SIMONOVA, O., SCHMITZ, H.: Changes of the basic rhythm of the EEG during the performance of mental and visuomotor tasks. In: Evans, C.R., Mulholland, T.B., eds.: Attention in Neurophysiology. London: Butterworth 1969

14. CONNORS, C.: Stimulant drugs and cortical evoked responses in learning and behavior disorders in children. In: Smith, W.L., ed.: Drugs, development and cerebral function. Springfield, Ill.: Thomas 1972
15. CONNORS, C.: Rating Scales for use in drug studies with children. Psychopharmacol. Bull. Spec. Issue (Pharmacotherapy of Children): 24 (1973)
16. CONNORS, C.: The effect of pemoline and dextroamphetamine on evoked potentials under two conditions of attention. In: Connors, C., ed.: Clinical use of stimulant drugs in children. Amsterdam: Excerpta Medica 1974
17. CONNORS, C., WEELS, K.: Method and theory for psychopharmacology with children. In: Trites, R.L., ed.: Hyperactivity in children. Baltimore: University Park Press 1979
18. DIMOND, S.J.: Drugs to improve learning performance and verbal registration in man. Mitteilung auf dem "3rd Congress of the International College of Psychosomatic Medicine", Rom, Sept. 1975
19. DUBEY, D.R.: Organic factors in hyperkinesis: A critical evaluation. Amer. J. of Orthopsychiat. 46: 353 (1976)
20. DÜHRSEN, A.: Psychogene Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Göttingen: Verlag f. Med. Psychologie im Verlag Vandenhoeck & Ruprecht 1976
21. DUFFY, E.: Activation and behavior. New York: Wiley 1962
22. DUSTMAN, R.E., BOSWELL, R.S., PORTER, R.: Beta waves as an index of alertness. Science 137: 533 (1962)
23. FERGUSON, H.B., PAPPAS, B.A.: Evaluation of psychological, neurochemical and animal models of hyperactivity. In: Trites, R.L., ed.: Hyperactivity in children. Baltimore: University Park Press 1979
24. GRÜNEWALD-ZUBERBIER, E.: Aktivierung und Kontrolle bei verhaltensschwierigen Kindern im Bereich der Graphomotorik. Psychol. Beitr. 9: 503 (1966)
25. GRÜNEWALD-ZUBERBIER, E., GRÜNEWALD, G., RASCHE, A.: Hyperactive behavior and EEG arousal reactions in children. Elektroenceph. din. Neurophysiol. 38: 149 (1975)
26. HARBAUER, H.: zit. nach Urban, M.: Unsere Kinder - überlastet und überfordert? Ergebnisse einer Expertenanhörung. In: Südd. Zeitung 78: 13 (1976)

27. HARBAUER, H.: Kinder- und Jugendpsychiatrie. 2. Auflage.
Köln: Deutscher Ärzte Verlag 1979
28. HECHTMAN, L., WEISS, G.: Das hyperkinetische Kind. In: Nissen, G., Hrsg.: Die Bedeutung der medikamentösen Therapie bei Verhaltensstörungen im Kindesalter. Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1979
29. HEINHOLD, K.J.: Objektivierungsmöglichkeiten der Therapie kindlicher Lernstörungen. In: Nissen, G., Hrsg.: Intelligenz, Lernen und Lernstörungen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1977
30. HOFFMANN, H.: Der Struwwelpeter. Leipzig: Insel 1845
31. JOVANOVIĆ, U.J.: Bioelectric brain activity and psychic efficiency. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.*40: 188 (1976)
32. KAUFMANN, F.X.: zit. nach Ullmann, Ch.: Geht es unseren Kindern gut? Expertendiskussion über das Wohlbefinden Heranwachsender. In: *Südd.Zeitung* 259: 37 (1979)
33. KINSBOURNE, M.: Mechanisms of hyperactivity. *Proc.First.Intern. Congr. of Child Neurology*, Toronto 1975
34. KLICPERA, Ch.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Stimulantienbehandlung bei Kindern. *Fortsch.Neurol.Psychiat.*46: 392 (1978a)
35. KLICPERA, Ch.: Die Stimulantienbehandlung bei Kindern. *Z.Kinder-,Jugendpsychiat.*6: 177 (1978b)
36. KRAEPELIN, E.: Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena: Gustav Fischer 1892
37. LAUFER, M.W.: Long-term management and some follow-up findings on the use of drugs with minimal cerebral syndromes. *J.Learn. Dis.*4: 518 (1971)
38. LEMPP, R.: Frühkindliche Hirnschädigung und Neurosen. Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1970
39. LINDSLEY, D.B.: Emotions. In: Stevens, S.S., ed.: *Handbook of experimental psychology*. New York: Wiley 1951
40. LINDSLEY, D.B.: Psychological phenomena and the electroencephalogram. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.*4: 443 (1952)
41. McKEITH, R.: High activity and hyperactivity. *Develop.Med.Child Neurol* 16: 513 (1974)
42. MAKITA, K.: Grundlegende klinische Aspekte der medikamentösen Behandlung in der Kinderpsychiatrie. In: Nissen, G., Hrsg.: Die Bedeutung der medikamentösen Therapie bei Verhaltensstörungen im Kindesalter. Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1979

43. MARTINIUS, J., HOOVEY, Z.B.: Bilateral synchrony of occipital alpha waves, oculomotor activity and "attention" in children. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.*32: 349 (1972)
44. MARTINIUS, J.: Untersuchungen zur zentralen Aktivierung bei leistungsschwachen und gesunden Kindern. In: Nissen, G., Specht, F., Hrsg.: *Psychische Gesundheit und Schule*. Neuwied: Luchterhand 1976
45. MARTINIUS, J.: Das "hyperkinetische Syndrom". Verhaltensschema, Befunde, Spekulationen. In: Doose, H., Hrsg.: *Aktuelle Neuropädiatrie*. Stuttgart: Thieme 1977a
46. MARTINIUS, J.: Kind und Leistung. *Neuropsychologische Grundlagen*. *Suppl.Pädiat.Prax.*18: 127 (1977b)
47. MARTINIUS, J.: Das unruhige Kind. *Med.Klin.*75: 149 (1980)
48. MINDE, K.: Hyperaktive Kinder als junge Erwachsene. *Suppl. Pädiat.Prax.* 18: 115 (1977)
49. MONTAGU, J.D.: The hyperkinetic child: A behavioral, electrodermal and EEG investigation. *Develop.Med.Child Neurol.*17: 299 (1975a)
50. MONTAGU, J.D., SWARBRICK, L.: Effects of amphetamines in hyperkinetic children: Stimulant or sedative? A pilot study. *Develop. Med.Child Neurol.*17: 292 (1975b)
51. MORRISON, J.R.: Bilateral inheritance as evidence for polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J.Nerv.Ment. Dis.* 158: 742 (1974)
52. MULHOLLAND, T.B., RUNNALS, S.: Increased occurrence of EEG alpha during increased attention. *J.Psychol.*54: 317 (1962)
53. SALETU, B., SALETU, M., SIMEON, J., VIAMONTES, G., ITIL, T.M.: Comparative symptomatological and evoked potential studies with d-amphetamine, thioridazine, and placebo in hyperkinetic children. *Biol.Psychiat.*10: 253 (1975)
54. SATTERFIELD, J.D., CANTWELL, D.P., LESSER, L.I., PODOSIN, R.L.: Physiological studies on the hyperkinetic child. *Amer.J. Psychiat.* 129: 102 (1972)
55. SATTERFIELD, J.D., ATOIAN, G.E., BRASHERS, G.C., BURLEIGH, A.C., DAWSON, M.E.: Electrodermal studies of minimal brain dysfunction children. In: Connors, C., ed.: *Clinical use of stimulant drugs in children*. Amsterdam: Excerpta Med. 1974

56. SCHLACK, H.G.: Unruhige Kinder in der kognitiven Leistungssituation. Vergleichende Untersuchungen zu den Beziehungen zwischen Verhalten und zentralnervöser Aktion. In: Doose, H., Hrsg.: Aktuelle Neuropädiatrie. Stuttgart: Thieme 1977
57. SCHLACK, H.G.: Aktiviation und geistige Leistung bei Kindern. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1978
58. SHAFFER, D.: Drug treatment. In: Rutter, M., Hersov, L., eds.: Child psychiatry. Oxford-London: Scientific Publ. 1977
59. SHETTY, T.: Alpha rhythms in the hyperkinetic syndrome. Science 174: 1356 (1971)
60. SIEBER, M.: Das leicht hirngeschädigte und das psychoreaktiv gestörte Kind. Bern-Stuttgart-Wien: Huber 1978
61. SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. New York: Mc Graw Hill Book Co.Inc. 1956
62. SIMONOV, P.V.: Basic (alpha) EEG rhythm as electrographic manifestation of preventive inhibition of brain structure. In: Asratyan, E.A., ed.: Brain reflexes. Elsevier-Amsterdam: Progr.in brain res. Vol. 22,1968
63. SPRAGUE, R.L.: Principles of clinical trials and social, ethical and legal issues of drug use in children. In: Werry, J.S., ed.: Pediatric psychopharmacology. New York: Brunner/Mazel Inc. 1978
64. STEWART, M., PITTS, F., CRAIG, A., DIERUF, W.: The hyperactive child syndrome. Amer.J.Orthopsychiat. 36: 861 (1966)
65. STREHL, W., BROSSWITZ, A.: Klinische Beobachtungen über die Wirkung von UCB 6215 (PIRACETAM) auf einige Hirnfunktionen bei Schulkindern im doppelten Blindversuch. Therapiewoche 22: 2975 (1972)
66. WENDER, P.H.: Minimal brain dysfunction in children. New York: Wiley-Interscience 1971
67. WERRY, J.: Developmental hyperactivity. Pediatr.Clin.North Am.15: 581 (1968)
68. WERRY, J., MINDE, K., GUZMAN, A., WEISS, G., DOGAN, K., HOY, E.: Studies on the hyperactive child VII.: Comparison of neurological findings between hyperactive, normal and neurotic children. Amer.J.Orthopsychiat.42: 441 (1972)
69. WHITE, J.H.: Pediatric psychopharmacology - a practical guide to clinical application. Baltimore: The Williams & Wilkins Co. 1977
70. WIKLER, A., DIXON, J.F., PARKER, J.B.: Brain function in problem children controls: Psychometric, neurological and electroencephalographic comparisons. Amer.J.Psychiat. 127: 634 (1970)

LEBENS LAUF

Am 18. April 1956 wurde ich als erstes von vier Kindern des Ehepaares Franz Freisleder (Redakteur) und Barbara Freisleder, geb. Fellner, in München geboren.

Von 1962 - 1966 besuchte ich die Münchner Volksschule am Agilolfingerplatz, von 1966 - 1975 das neusprachliche Albert-Einstein-Gymnasium in München-Harlaching.

1975 begann ich nach bestandem Abitur das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1977 absolvierte ich das Physikum, 1979 die 1. Ärztliche Prüfung.

Während meines klinischen Studiums famulierte ich an der Psychiatrischen Klinik der Universität München, in einer Nervenfacharztpraxis in Ebersberg und an der Neurologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München-Harlaching.

1980 wurde ich in die Studienstiftung des deutschen Volkes aufgenommen.

Im März 1981 bestand ich nach elf Fachsemestern die 2. Ärztliche Prüfung. Zur Zeit arbeite ich als Internat-Student in der Psychiatrischen Klinik der Universität München.

München, im Juli 1981

